



UNIVERSITÀ DI PISA

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Direttore Prof. Mario Petrini

Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica
Direttore Prof. Paolo Miccoli

Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia
Direttore Prof. Giulio Guido

CORSO DI LAUREA SPECIALISTICA IN MEDICINA E CHIRURGIA

**“VALUTAZIONE DELLA RELAZIONE FORZA-FREQUENZA
DURANTE ECO-STRESS”**

RELATORE
CHIAR.MO PROF. Mario Marzilli

CANDIDATO
Iacopo Casella

ANNO ACCADEMICO 2013/2014

Alla mia famiglia

ABSTRACT

Introduzione. La contrattilità cardiaca è una proprietà intrinseca del cuore che è stata valutata in molti modi, sia in vitro che in vivo, e con modalità sia invasive che non invasive. Tra gli indici di contrattilità uno dei più importanti è la Relazione Forza-Frequenza (FFR) o Fenomeno della scala di Bowditch. Questa è la proprietà del miocardio di aumentare la contrattilità in risposta all'aumento della frequenza cardiaca. Questo indice è utile per valutare la disfunzione contrattile dipendente dalla frequenza. Abbiamo proposto un nuovo metodo eco-Doppler non invasivo per determinare il valore della forza esercitata dal ventricolo sinistro, basato sulla seconda legge del moto di Newton.

Scopo. Lo scopo dello studio era indagare se la valutazione ecografica della Relazione Forza-Frequenza basata sulla seconda legge di Newton potesse essere utile alla stratificazione del rischio in pazienti con scompenso cardiaco (HF) sistolico cronico.

Materiali e Metodi. Lo studio ha coinvolto 132 pazienti (età 61 ± 11 anni, di cui 20% donne) con insufficienza cardiaca in classe NYHA 1-3, clinicamente stabili.

I soggetti sono stati sottoposti ad un esame ecografico di base e ad ogni step durante l'esecuzione di un esercizio semisupino con cicloergometro, graduato e limitato dai sintomi.

La forza ventricolare sinistra (LVF) è stata calcolata a livello basale e ad ogni step del protocollo mediante la seconda legge di Newton: $LVF = \rho \cdot mBFV \cdot (SV/ET)$.

La pendenza della FFR è stata costruita tracciando i valori di LVF a riposo e ad ogni stadio del test. I pazienti sono stati divisi a seconda che la loro FFR fosse normale (ascendente) o

anormale (bifasica oppure piatta). Sono stati poi seguiti in follow up per l'end-point composito di mortalità per tutte le cause od ospedalizzazione per peggioramento dello scompenso.

Risultati. Durante il follow up, durato in media 600 giorni, si sono verificati 40 eventi tra morti ed ospedalizzazioni per peggioramento dello scompenso.

Considerando le analisi di regressione di Cox univariate, molti parametri (classe NYHA, TAPSE, VTS, VTD, forza al picco, EF al picco, minuti di esercizio, E/e^l , CO al picco e FFR) hanno mostrato una significatività, ma valutando l'analisi di regressione di Cox multivariata possiamo vedere che i parametri significativi ai fini prognostici risultano solo due: E/e^l e la FFR.

La curva di Kaplan-Meier mostra una minor sopravvivenza libera da eventi per i pazienti con FFR anomala (sopravvivenza del 55% a 500 giorni) rispetto ai pazienti con FFR normale (sopravvivenza dell'85% a 500 giorni).

Conclusioni. La valutazione ecografica della forza durante ecocardiografia con stress da esercizio, misurata tramite la seconda legge di Newton, è un metodo semplice per creare la pendenza della FFR che può essere utilizzata per la stratificazione prognostica di pazienti con scompenso cardiaco.

INDICE

1. INTRODUZIONE.....	6
1.1. Il cuore.....	7
1.2. Il meccanismo eccitazione-contrazione ed il ruolo dei Calcio-ioni.....	10
1.3. La contrattilità.....	19
1.4. Indici di contrattilità.....	20
Misure in vivo.....	20
<i>Indici isovolumetrici.....</i>	<i>22</i>
<i>Indici della fase di eiezione.....</i>	<i>24</i>
<i>Indici carico-dipendenti.....</i>	<i>24</i>
<i>Velocità di accorciamento circonferenziale.....</i>	<i>25</i>
<i>Relazione tra pressione e volume telediastolici.....</i>	<i>25</i>
<i>Studi invasivi.....</i>	<i>26</i>
<i>Studi non invasivi.....</i>	<i>27</i>
Relazione forza-frequenza.....	29
2. SCOPO DELLO STUDIO.....	39
3. MATERIALI E METODI.....	40
3.1. Popolazione dello studio.....	40
<i>Criteri di esclusione.....</i>	<i>40</i>
3.2. Ecocardiografia.....	40
<i>Ecocardiografia durante esercizio.....</i>	<i>42</i>
3.3. End-point.....	47

3.4. Analisi statistiche.....	47
4. RISULTATI.....	48
4.1. Caratteristiche dei pazienti.....	48
4.2. Analisi.....	53
5. DISCUSSIONE.....	58
<i>Limitazioni</i>	62
6. CONCLUSIONI.....	64
<i>Vantaggi</i>	64
7. BIBLIOGRAFIA.....	66
8. INDICE DELLE FIGURE.....	72
9. INDICE DELLE TABELLE.....	73
10. ABBREVIAZIONI.....	73
11. RINGRAZIAMENTI.....	75

INTRODUZIONE

La vita sulla Terra è permessa dalla presenza, a livello delle cellule, di un potenziale di membrana, una differenza di potenziale che si crea quando due diverse soluzioni elettrolitiche, a contatto, sono separate da una membrana semipermeabile. In queste condizioni tra le due facce della membrana si instaura una differenza di potenziale (Ddp) che assicura il passaggio di sostanze necessario al mantenimento della vitalità delle cellule e allo svolgimento delle loro funzioni.

Alla determinazione e al mantenimento del potenziale di membrana contribuiscono molti sistemi di trasporto attivi e passivi, come la $Na/K - ATPasi$ e, soprattutto, i canali ionici. Questo potenziale di membrana dipende dal potenziale di equilibrio dei vari ioni che lo determinano e dalla permeabilità della membrana cellulare a questi ioni.

Ogni ione presenta un valore di potenziale di membrana al quale è in equilibrio su entrambi i lati della membrana, e questo valore viene detto potenziale di equilibrio di Nernst per quel determinato ione.

Il valore del potenziale di membrana è vicino al potenziale di Nernst dello ione per il quale la membrana ha la conduttanza (cioè la facilità con cui uno ione passa attraverso la membrana) maggiore.

Un potenziale di membrana è espresso per convenzione come la differenza tra il potenziale intracellulare e quello extracellulare. Le cellule presentano generalmente un potenziale di membrana a riposo negativo (da -70 a -90 mV). Il potenziale di membrana è una caratteristica comune a tutte le cellule. Tra queste, però, ve ne sono alcune capaci di eccitarsi, dette, appunto, cellule eccitabili.

Il potenziale d'azione (pda) o Spike è una variazione rapida, del tipo tutto o nulla, del potenziale di membrana, seguita da un ritorno al potenziale di membrana di riposo, che si verifica nelle cellule eccitabili, come i neuroni o le cellule cardiache. Il potenziale d'azione risulta essere la risposta della membrana ad uno o più stimoli depolarizzanti capaci di raggiungere un valore di potenziale, detto valore soglia, tale da poter scatenare un pda.

Durante il potenziale d'azione si ha un'inversione di polarità della membrana, ovvero la differenza di potenziale diventa positiva (in generale il picco del potenziale può raggiungere i +50 mV). Inoltre, questa è una risposta che si propaga senza decremento lungo le membrane, in quanto questo potenziale d'azione viene via via rigenerato [1].

1.1 Il cuore

Ogni cellula ha bisogno di sostanze nutritive e di ossigeno per svolgere le sue funzioni vitali.

Tutti gli esseri viventi, ad eccezione dei microorganismi, necessitano perciò di un sistema per il trasporto alle cellule dei tessuti delle sostanze necessarie allo svolgimento delle reazioni energetiche che sono alla base della vita. Negli animali situati più in basso nella scala zoologica, non esiste un apparato circolatorio; tuttavia, anche in questi esseri si ritrova una circolazione di liquidi che prevede gli stessi scambi.

Gli organismi multicellulari superiori, essendo costituiti da un grandissimo numero di cellule, necessitano, invece, di un apparato cardiovascolare, ovvero un apparato composto da una circolazione e da un cuore, per fornire a tutte le cellule del corpo

ossigeno e nutrienti e rimuovere le sostanze di scarto e i prodotti del catabolismo cellulare.

La propulsione del sangue nella circolazione è dovuta alla funzione di pompa del cuore, che si deve all'attività delle cellule muscolari cardiache (i cardiomiociti) che costituiscono il miocardio, ovvero la componente muscolare degli atri e dei ventricoli.

Nel cuore si trovano due tipologie di miocardio: il cosiddetto miocardio aspecifico o di lavoro, rappresentato dalle cellule contrattili, che hanno la funzione di sostenere l'attività meccanica del cuore, e il miocardio specifico o di conduzione, rappresentato dalle cellule del nodo del seno e del nodo atrioventricolare e dalle cellule del sistema di conduzione.

Queste cellule del miocardio specifico sono cellule eccitabili capaci di generare autonomamente e ritmicamente potenziali d'azione ad una certa frequenza e di trasmetterli alle cellule del miocardio di lavoro, provocandone così una contrazione ordinata e un efficace pompaggio del sangue.

Alla propulsione del sangue nell'albero circolatorio provvedono la contrazione e il rilasciamento delle pareti ventricolari miocardiche del cuore da cui derivano l'eiezione di un volume di sangue nella circolazione e il riempimento di un volume equivalente.

Il cuore svolge la sua funzione contraendosi per tutta la vita ad una frequenza media di 70 battiti al minuto. In un giorno mediamente il cuore di un soggetto adulto si contrae circa 100 000 volte espellendo 8000-10000 litri di sangue.

Le camere cardiache principali sono i ventricoli, in quanto è da questi che dipende il riempimento dell'albero arterioso e l'energia di pressione del sangue. Ciascun ventricolo è assimilabile ad una pompa muscolare autonoma. La contrazione ed il rilasciamento del tessuto muscolare ventricolare e la presenza di un adeguato ritorno venoso sono gli elementi su cui si basa la normale attività della pompa ventricolare, così che ogni

ventricolo possa sviluppare energia di pressione e svuotarsi, facendo accelerare il sangue e vincendo le resistenze dell'albero circolatorio, e riempirsi per dare inizio ad un nuovo ciclo cardiaco [2].

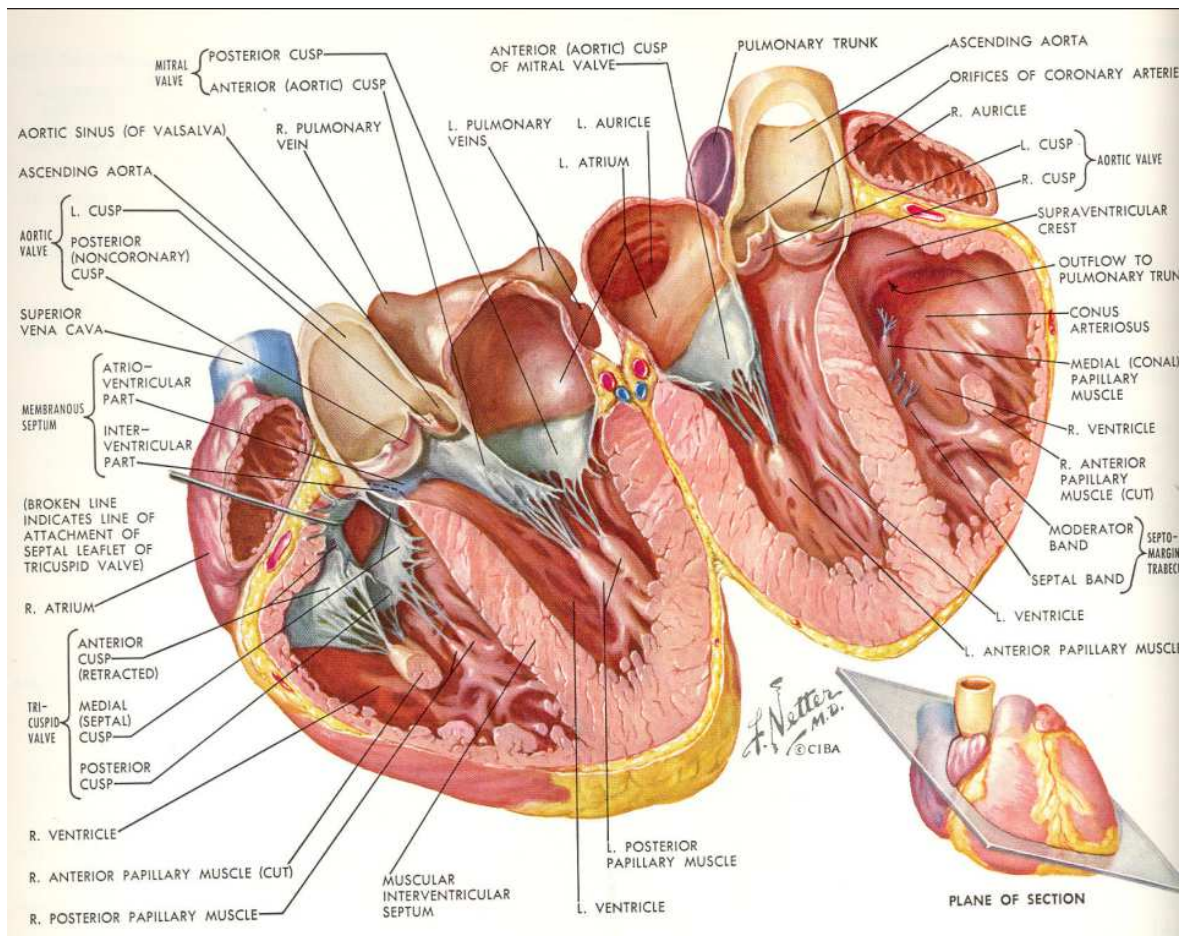


Figura 1 : Il cuore

1.2 Il meccanismo eccitazione-contrazione e il ruolo dei Calcio ioni

Vediamo adesso in particolare ciò che a noi interessa in questo ambito, ovvero le cellule muscolari cardiache, partendo dalla loro organizzazione di base.

Le cellule muscolari cardiache sono molto più piccole di quelle scheletriche (il diametro medio delle prime è 10 μm contro i 50 μm delle seconde). Risultano essere connesse le une alle altre dai dischi intercalari, che sono una combinazione di connessione elettrica e meccanica (anche se esistono altri tipi di connessioni sia meccaniche, come i desmosomi, che elettriche, come le gap junctions). Le cellule muscolari cardiache formano quindi nel cuore quello che viene chiamato sincizio elettrico e meccanico che consente ad un singolo potenziale d'azione (di solito generato nel nodo senoatriale) di propagarsi come un'onda attraverso il cuore, così che esso possa contrarsi in modo sincrono.

Il muscolo cardiaco è un muscolo striato e la sua organizzazione di base dei filamenti proteici spessi e sottili è simile a quella del muscolo scheletrico.

I filamenti sottili sono composti da actina, tropomiosina e troponina (della quale esistono tre isoforme principali: T, I e C), mentre quelli spessi sono costituiti da miosina. Il punto di attacco dei filamenti sottili è detto Linea Z e la regione compresa tra due Linee Z è chiamata Sarcomero, che è l'unità contrattile della cellula muscolare. I filamenti spessi si estendono dal centro del sarcomero verso le Linee Z. Il filamento di miosina è polarizzato, cioè presenta delle teste che servono per spingere il filamento di actina verso il centro del sarcomero per permettere così la contrazione del sarcomero stesso.

Nel muscolo cardiaco le miofibrille, cioè i fasci di filamenti, sono circondate da una rete di membrane interne detta Reticolo Sarcoplasmatico (RS), che svolge un ruolo critico nella regolazione della concentrazione intracellulare dei calcio-ioni.

Il sarcolemma (la membrana plasmatica delle cellule muscolari) presenta delle invaginazioni chiamate tubuli T, in continuità con lo spazio extracellulare, che servono per consentire una rapida diffusione dello stimolo per la contrazione. Le porzioni del reticolo sarcoplasmatico più prossime ai tubuli T sono dette cisterne terminali o subsarcolemmali e sono la sede del rilascio dei calcio-ioni critici per la contrazione dei sarcomeri.

Il calcio ha un ruolo centrale nella contrazione. È, infatti, in virtù dei calcio-ioni che può verificarsi l'interazione tra actina e miosina. L'apertura dei canali del calcio in risposta al potenziale d'azione contribuisce alla depolarizzazione della membrana (insieme ad altri ioni come lo ione sodio e lo ione potassio), permette l'ingresso di calcio attivatore responsabile del rilascio di calcio dal reticolo sarcoplasmatico ed è responsabile dell'apertura dei canali del potassio (con uscita di potassio dalla cellula).

Per lo svolgimento del ciclo contrazione-rilasciamento è necessario che il calcio si trovi nella cellula ad una concentrazione minore che nel liquido extracellulare, e, infatti, la concentrazione di calcio all'interno della cellula (o transient del calcio) è 0,1-0,2 micro molare mentre all'esterno della cellula è oltre 1 micro molare. Inoltre il calcio intracellulare deve essere distribuito in appositi compartimenti all'interno della cellula, da cui viene liberato con l'arrivo del potenziale d'azione sul sarcolemma.

Il calcio ha un'azione importante nel potenziale d'azione, soprattutto nella fase due, ovvero la fase di plateau, nella quale si ha un ingresso di calcio lento e protratto, principalmente attraverso i canali L (Long lasting) (che sono i più diffusi nel miocardio e sono quelli inibiti dai calcio-antagonisti).

La quantità di calcio-ioni che entrano nella cellula cardiaca durante un potenziale d'azione è relativamente piccola ma serve come trigger per indurre il rilascio di calcio-ioni dal

Reticolo Sarcoplasmatico, un processo chiamato Rilascio del Calcio Indotto dal Calcio (Calcium Induced Calcium Release).

Nei mammiferi l'ingresso di calcio nei cardiomiociti, col potenziale d'azione, è condizione essenziale ma non sufficiente per la contrazione in quanto l'afflusso dello ione non è tale da innalzarne la concentrazione citosolica fino a innescare la contrazione. Perciò il segnale veicolato dal calcio all'apparato contrattile deve essere amplificato e questo può avvenire attraverso il rilascio di altri calcio-ioni dal Reticolo Sarcoplasmatico.

In ciascun sarcomero del muscolo cardiaco, le cisterne terminali del Reticolo Sarcoplasmatico sono ricche di recettori della Rianodina (RYR), un canale di rilascio dei calcio-ioni dal RS. Il Recettore della Rianodina è un canale regolato dal calcio e il flusso di questi ioni dallo spazio extracellulare verso il citosol durante un potenziale d'azione è capace di far rilasciare calcio-ioni dal Reticolo Sarcoplasmatico. La quantità di calcio-ioni liberati dal Reticolo Sarcoplasmatico è superiore alla quantità che entra nel citosol dal sarcolemma, anche se il rilascio dei calcio-ioni non può avvenire senza questo ingresso di calcio, che per questo motivo è detto trigger.

In termini filogenetici, il processo di rilascio di calcio indotto dal calcio può essere spiegato in considerazione delle notevoli dimensioni raggiunte dai cardiomiociti nelle specie animali superiori. Infatti, trattandosi di grandi cellule, l'arrivo dei calcio-ioni ai miofilamenti per semplice diffusione dall'esterno potrebbe non garantire uno svolgimento sufficientemente rapido del processo contrattile.

La quantità di calcio liberato dal reticolo dipende dalla quantità di calcio attivatore e dal contenuto delle cisterne. Quando poi si raggiunge un'alta concentrazione di calcio citosolico, questa e l'azione della proteina Calmodulina fanno interrompere l'afflusso di calcio nel citosol tramite i canali della Ryanodina.

Per promuovere l'interazione tra actina e miosina c'è necessità di un aumento della concentrazione del calcio nel citosol perché, come già detto, questo ione ha un ruolo centrale nel processo della contrazione.

La troponina I regola le interazioni tra actina e miosina insieme con la tropomiosina e l'interazione degli ioni-calcio col complesso troponina-tropomiosina prelude alla formazione dei legami trasversali tra le proteine contrattili. Infatti, a basse concentrazioni di calcio nel citosol il legame tra actina e miosina è bloccato dalla tropomiosina; quando nel citosol la concentrazione di calcio (calcio transient) aumenta a seguito del potenziale d'azione, il legame dei calcio-ioni alla troponina C determina un rafforzamento del legame tra troponina C e troponina I. Questo rafforzamento conduce alla rimozione dell'effetto inibitorio della troponina I e al trascinarsi della tropomiosina da parte della troponina T tale che la tropomiosina scivola nella doccia del filamento di actina, esponendo così su questo filamento i siti di legame per la miosina. L'esposizione dei siti attivi sui filamenti sottili permette alle teste miosiniche di interagire con l'actina formando in tal modo i legami trasversali o ponti crociati.

L'interazione tra actina e miosina è il presupposto perché venga attivata l'ATPasi miosinica delle teste globulari, che provoca l'idrolisi della molecola di ATP. L'energia derivata dalla scissione dell'ATP è impiegata per lo svolgimento del ciclo dei ponti crociati. Fintanto che la concentrazione di calcio nel citosol rimane elevata e, di conseguenza, i siti di legame per la miosina rimangono esposti, la miosina rimarrà legata all'actina e si avrà la contrazione della cellula muscolare cardiaca.

Il legame dei calcio-ioni alla troponina C consente la trasduzione dell'impulso elettrico dalla membrana cellulare all'apparato contrattile, ma anche l'amplificazione degli effetti

del calcio sull'innesco della contrazione perché ogni complesso troponinico lega sette monomeri di actina.

Durante l'incremento della concentrazione di calcio citosolico e l'esposizione sull'actina dei siti di legame per la miosina, i ponti trasversali vanno incontro ad una serie di fasi determinando la contrazione dei cardiomiociti.

A riposo, le molecole di miosina sono energizzate, in quanto hanno parzialmente idrolizzato l'ATP e sono quindi pronte ad interagire con l'actina. Un aumento della concentrazione di calcio nel citosol espone quindi sull'actina dei siti di legame per la miosina, consentendo a questa di legarsi all'actina. La miosina legata, successivamente, sviluppa un'azione di forza che spinge i filamenti di actina verso il centro del sarcomero. Durante questa fase vengono liberati ADP e fosfato inorganico (P_i) dall'ATP utilizzato per far contrarre il muscolo. La dissociazione dell'ATP in ADP e fosfato inorganico porta, dopo aver dato luogo alla formazione del complesso actina-miosina attivato (forte) e allo scivolamento dei filamenti, alla formazione di un complesso rigido a bassa energia che precede il successivo rilasciamento. Il susseguente distacco delle proteine contrattili, che richiede la presenza di concentrazioni millimolari di ATP, è detto effetto plasticizzante. Quindi le teste miosiniche, che hanno legato l'ATP, ne provocano l'idrolisi, formando un complesso actino-miosinico ad alta energia, che è instabile e si converte rapidamente in un complesso a bassa energia (complesso rigido) e l'energia liberata dà luogo allo scivolamento dei miofilamenti. La trasduzione dell'energia chimica in energia meccanica si traduce in un cambiamento dell'orientamento dei ponti crociati: mentre a riposo le teste miosiniche formano un angolo di 90° , con l'attivazione della contrazione modificano il loro orientamento (a 45°) e trascinano l'actina lungo il filamento di miosina.

Il risultato è un movimento detto “colpo di forza”. In seguito interviene la dissociazione tra actina e miosina grazie all'effetto plasticizzante dell'ATP che pone termine al complesso rigido. Il legame dell'ATP alla miosina riduce la sua affinità per l'actina, consentendo quindi alla miosina di rilasciarsi dall'actina. La miosina, quindi, idrolizza parzialmente l'ATP legato per energizzare di nuovo la testa e rendere pronto il ponte trasversale per un altro ciclo.

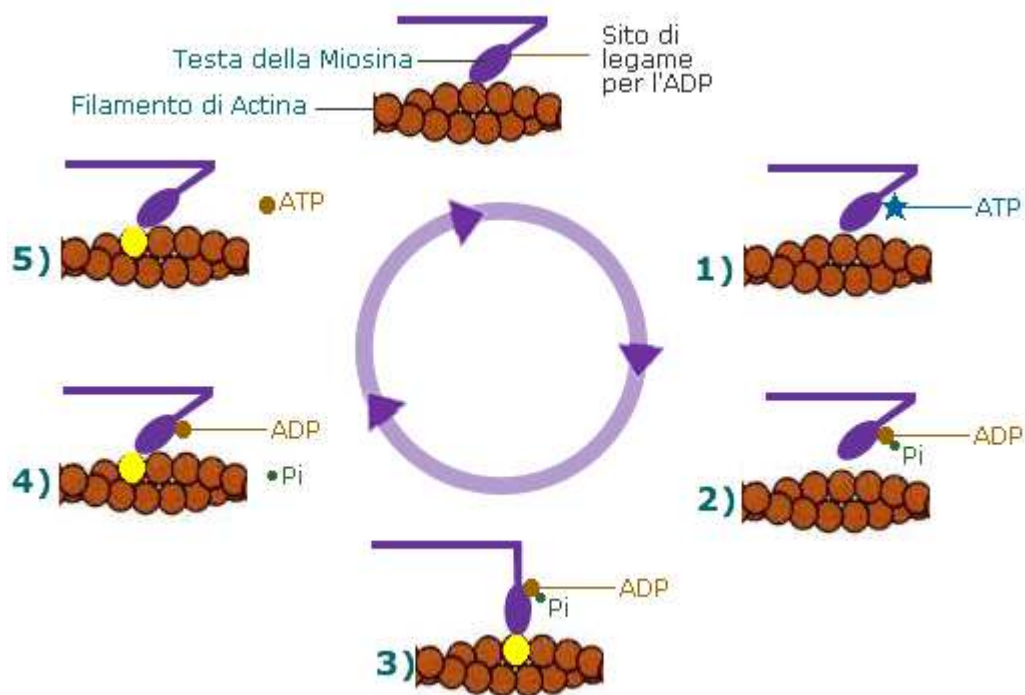


Figura 2 : Il ciclo dei ponti crociati

Le fasi del processo sono:

1. I calcio-ioni penetrano nella cellula durante la depolarizzazione ed inducono il rilascio di calcio dal Reticolo Sarcoplasmatico;
2. I calcio-ioni si legano alla troponina C ed inducono cambiamenti conformazionali del complesso troponina;
3. Le teste della miosina legano l'actina e si ha idrolisi dell'ATP;
4. Formazione del complesso actina-miosina forte;
5. Liberazione dell'energia e movimento dei ponti trasversali con accorciamento dei sarcomeri;
6. Formazione del complesso actina-miosina rigido;
7. I calcio-ioni sono captati nel Reticolo Sarcoplasmatico da parte della SERCA;
8. I calcio-ioni sono rimossi dalla troponina C e si ha il distacco della miosina dall'actina (processo ATP dipendente); ciò permette al sarcomero di tornare alla lunghezza iniziale.

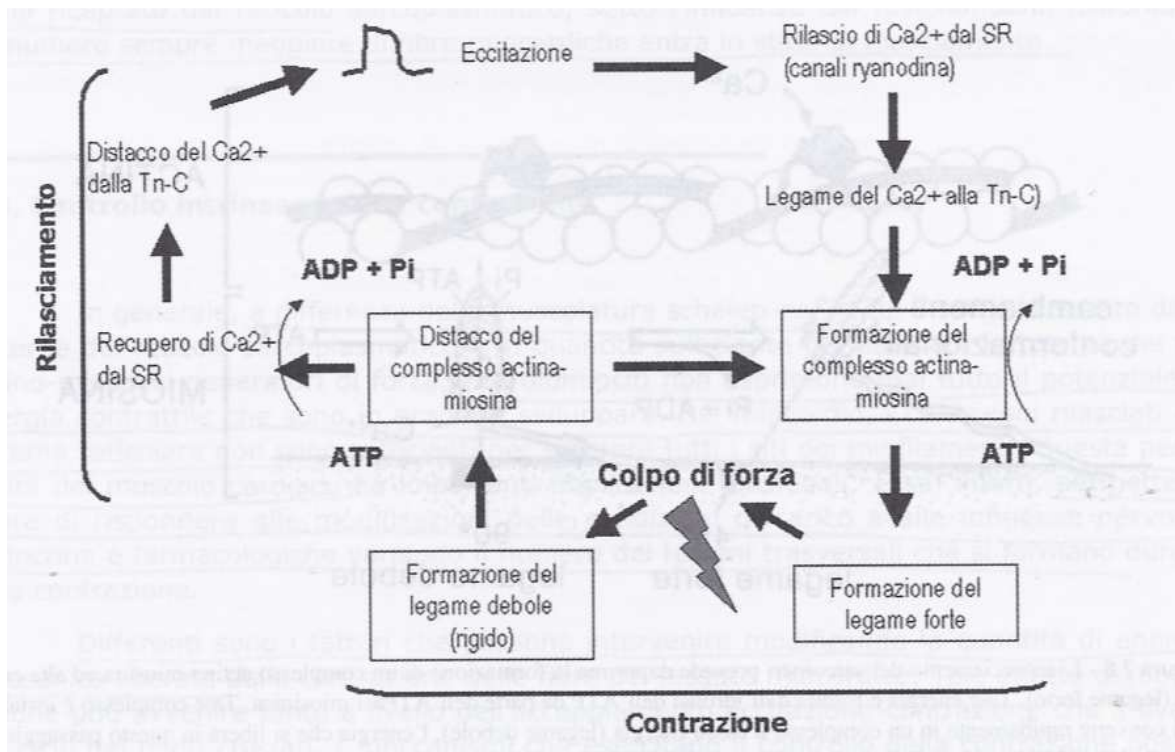


Figura 3 : Schema riassuntivo del ciclo eccitazione-contrazione-rilasciamento[2]

Una volta che è avvenuta la contrazione, deve far seguito una fase di rilasciamento.

Anche il rilasciamento miocardico è un fenomeno complesso che si svolge attivamente con consumo di energia. Questo processo avviene in virtù del ritorno dei sarcomeri alla configurazione precontrattile e permette la caduta della tensione e l'allungamento delle miofibre. Alla base del rilasciamento è il distacco dei legami trasversali tra actina e miosina, come effetto dei processi di rimozione dei calcio-ioni dal citosol. Quindi il rilasciamento miocardico avviene in risposta alla riduzione del calcio transient.

Il rilasciamento del muscolo cardiaco avviene grazie all'intervento di pompe del calcio del reticolo sarcoplasmatico dette SERCA 2, che svolgono un ruolo chiave nel ridurre la concentrazione di calcio ioni all'interno del citosol. I calcio-ioni pompati all'interno del

Reticolo Sarcoplasmatico vengono legati da proteine specifiche, la Calreticolina e la Calsequestrina, così da mantenere basse le concentrazioni di calcio libero nelle membrane reticolari. Però, siccome durante il potenziale d'azione si verifica l'entrata di una certa quantità di calcio trigger nella cellula muscolare cardiaca attraverso il sarcolemma, deve esistere un meccanismo per espellere dalla cellula questi ioni calcio trigger, altrimenti si verificherebbe nel Reticolo Sarcoplasmatico un continuo accumulo di calcio-ioni con conseguente sovraccarico di calcio. Quindi una certa quantità di calcio-ioni viene espulsa dalla cellula muscolare cardiaca attraverso il sarcolemma mediante un antiporto sarcolemmale $3\text{Na}-1\text{Ca}$ e una pompa sarcolemmale del calcio.

La captazione e il rilascio dei calcio-ioni da parte del Reticolo Sarcoplasmatico rendono conto di circa il 70% delle quantità di calcio intracellulari.

In tutto ciò, l'ATP svolge un ruolo fondamentale nel rilasciamento: infatti, la sua idrolisi fornisce l'apporto energetico necessario sia per l'attività della SERCA 2 che per il cosiddetto effetto plasticizzante.

Considerando il muscolo cardiaco e quello scheletrico possiamo notare che, nonostante siano entrambi muscoli striati, esistono varie differenze tra loro. Una di queste è il livello della concentrazione di calcio intracellulare raggiunta dopo un potenziale d'azione e, quindi, il numero di interazioni actina-miosina.

Infatti, nel muscolo cardiaco l'incremento della concentrazione di calcio intracellulare può essere regolato, il che fornisce al cuore un importante mezzo per modulare la forza di contrazione, senza ricorrere al reclutamento di un numero maggiore di cellule muscolari (che sarebbe impossibile in quanto nel corso di una contrazione cardiaca sono attivate tutte le cellule muscolari) o allo sviluppo di tetano (che impedirebbe l'azione di pompaggio e sarebbe quindi letale). Nel miocardio, i calcio-ioni rilasciati dal Reticolo

Sarcoplasmatico non sono sufficienti per saturare tutti i siti dei miofilamenti. Questa peculiarità del muscolo cardiaco permette al cuore di rispondere alle modificazioni delle condizioni di carico e alle influenze nervose, endocrine e farmacologiche variando il numero dei ponti crociati che si formano[1, 2].

1.3 La contrattilità

È a questo punto che possiamo introdurre il concetto di contrattilità.

Per contrattilità od inotropismo si intende la capacità intrinseca delle fibre muscolari di contrarsi, l'espressione meccanica dell'attivazione del processo contrattile, che risulta essere del tutto indipendente dalle condizioni di carico. Le sue variazioni dipendono da un cambiamento nella disponibilità di ioni calcio o della sensibilità dei miofilamenti al calcio. Al contrario, la funzione contrattile ventricolare è influenzata dal carico cui il ventricolo è sottoposto dopo l'inizio della contrazione (postcarico), dallo stiramento telediastolico delle fibre (precarico) e dalla contrattilità cardiaca.

I termini contrattilità e funzione sistolica ventricolare sono spesso usati come sinonimi ma in realtà, come già detto, la contrattilità rappresenta la capacità intrinseca delle fibre miocardiche di contrarsi mentre la funzione sistolica ventricolare costituisce la capacità del ventricolo sinistro di contrarsi sotto l'influenza delle condizioni di carico e della contrattilità. I due termini sono spesso usati come sinonimi perché la contrattilità è un importante determinante della funzione sistolica ma è bene tenere distinti i due concetti perché è diversa la situazione di un cuore in cui il difetto contrattile può essere rimosso semplicemente riducendo il carico da quella in cui la capacità contrattile del cuore è comunque depressa indipendentemente dalla presenza e dall'entità del sovraccarico.

1.4 Indici di contrattilità

La contrattilità è stata studiata sia in vitro che in vivo.

Nella fibra miocardica isolata la contrattilità è espressa come la velocità massima di contrazione della fibra muscolare non sottoposta a carico (V_{max}). Questo valore è definito come la massima velocità di contrazione quando non c'è carico sulla fibra isolata. Questo indice indipendente da precarico e postcarico rispetta i requisiti teorici per la quantificazione della contrattilità. Ciononostante questo modello è inutilizzabile in vivo. Prendiamo quindi in esame le diverse modalità di valutazione della contrattilità in vivo.

Le misure in vivo

Data l'impossibilità di provvedere direttamente alla misura della performance sarcomerale, la stima della funzione sistolica ventricolare deve affidarsi a misure indirette. Queste misure devono comunque riflettere la contrattilità o inotropismo. Nella fase di eiezione tutti gli indici di funzione ventricolare sinistra risentono del postcarico, che si confronta con i carichi interno ed esterno per spingere il sangue nella circolazione. Questo è il motivo per cui la frazione di eiezione non può essere considerata un vero indice di contrattilità.

Nel tempo sono stati fatti molti tentativi per ottenere un indice semplice capace di fornire una misura dell'inotropismo ventricolare cercando di identificare indici di contrattilità dei quali fosse possibile una stima non invasiva.

Gli indici di contrattilità possono essere classificati in due categorie:

1. I parametri della fase isovolumetrica
2. I parametri della fase eiettiva.

Al primo gruppo appartengono la derivata prima della pressione ventricolare (dp/dt) e il tempo di contrazione iso volumetrica (IVCT). Del secondo gruppo fanno parte i parametri della fase eiettiva precoce, intermedia e tardiva.

Nonostante la disponibilità di metodi invasivi e non invasivi, nessuno degli indici è capace di eliminare l'influenza del carico.

In cardiologia invasiva l'indice più diffuso è stato il valore massimo della prima derivata della pressione ventricolare rispetto al tempo ($dp/dt \max$). Recentemente tale indice è stato affiancato da indici ecocardiografici capaci di fornire le stesse informazioni; il metodo più utilizzato è il calcolo della variazione di velocità sullo spettro del jet rigurgitante a livello dell'orifizio mitralico dal quale, attraverso l'equazione di Bernoulli ($dp=4v^2$), si può risalire alla variazione del gradiente transvalvolare rispetto al tempo.

Tra gli indici invasivi dell'inotropismo si trova la relazione pressione-volume telesistolici (ESPVR). Lo stato inotropo è descrivibile utilizzando la relazione pressione-volume telesistolico la quale si basa sull'osservazione che al variare del precarico e del postcarico il rapporto telesistolico tra pressione e volume ventricolare rimane costante.

Il limite di questa metodica risiede proprio nel fatto che richiede l'esecuzione di complessi studi invasivi condotti sotto variabili condizioni di carico.

La frazione di eiezione, come già detto, non è un vero indice di contrattilità in quanto è influenzata sia dal precarico che dal postcarico. La situazione paradigmatica in cui la condizione emodinamica rende inaffidabile la valutazione della funzione ventricolare tramite la stima della frazione di eiezione è l'insufficienza mitralica in cui è presente un aumento della frazione di eiezione in presenza di disfunzione ventricolare.

Un altro limite della frazione di eiezione è che essa comincia a deteriorarsi tardivamente rispetto all'esordio della disfunzione ventricolare.

Indici isovolumetrici

Questi indici sono uno dei migliori approcci alla stima della contrattilità in quanto si esprimono in una fase in cui il precarico ed il postcarico sono relativamente costanti.

Tra questi indici troviamo la prima derivata della pressione ventricolare (dp/dt).

Questa è rappresentata dalla variazione di pressione della cavità ventricolare sinistra durante il periodo di contrazione isovolumetrica. Il suo valore massimo costituisce il dp/dt massimo, il quale costituisce un valido indice di funzione miocardica, in quanto ben correlato allo stato di contrattilità: aumenta in condizioni di aumentato inotropismo (come in presenza di digitale, isoproterenolo) e diminuisce in caso di depressione della contrattilità miocardica. Il dp/dt massimo si registra nella sistole isovolumetrica subito prima che si apra la valvola aortica. Il presupposto per l'impiego della dp/dt come indice di contrattilità risiede nella sua capacità di riflettere l'andamento della curva forza-velocità. Le variazioni di contrattilità possono essere intese in termini di variazione della velocità di accorciamento. Dunque, il dp/dt può essere considerato l'espressione della velocità di accorciamento delle fibre, in una fase, quale il periodo isovolumetrico, in cui l'influenza dei fattori carico dipendenti è minima.

Tale indice ha però molti limiti, in quanto:

1. deve essere ottenuto invasivamente con il cateterismo del ventricolo sinistro;
2. richiede l'impiego di manometri accurati;

3. non è del tutto indipendente da altri parametri emodinamici (precarico, postcarico, frequenza cardiaca);

4. c'è ampia variabilità individuale, non si presta al confronto tra pazienti e non può essere usato per confrontare ventricoli di diverse dimensioni.

Tali considerazioni riducono molto il suo valore come parametro di contrattilità sia nel singolo soggetto sia come termine di paragone tra individui diversi posti nelle stesse condizioni sperimentali.

Ad ogni modo, tra tutti gli indici che possono riflettere l'inotropismo miocardico, il dp/dt max è il più usato. Nel soggetto normale i suoi valori per il ventricolo sinistro sono tra 1400 e 1800 mmHg/sec.

Il dp/dt max può essere anche calcolato in modo non invasivo tramite registrazione Doppler ad onda continua (cw) di un flusso di rigurgito mitralico ed è stata dimostrata una buona correlazione tra le misurazioni Doppler e quelle invasive.

Tra gli altri indici della fase isovolumetrica c'è il $dp/dt/P$, ovvero il rapporto tra la prima derivata della pressione ventricolare e la corrispondente pressione sviluppata dal ventricolo. Il suo valore massimo costituisce un valido indice di funzione miocardica.

Un altro indice infine è il tempo di contrazione isovolumetrica. La durata della fase di contrazione isovolumetrica o periodo preespulsivo (PEP) è un indice che può riflettere la capacità del ventricolo di sviluppare forza durante la fase isovolumetrica. Questo indice coniugato con il tempo di eiezione ventricolare (LVET) è stato a lungo usato in passato. In presenza di depressione della contrattilità, il PEP è prolungato e il LVET è ridotto, così il rapporto PEP/LVET risulta allungato. L'interesse verso questi indici è però attualmente marginale.

Indici della fase di eiezione

Gli indici della fase di eiezione possono essere divisi a loro volta in tre gruppi:

1. l'accorciamento frazionale, volume telesistolico, frazione di eiezione e portata cardiaca (carico-dipendenti);
2. velocità di accorciamento circonferenziale (precarico-indipendente);
3. la relazione tra pressione e volume telesistolici (ESPVR).

Indici carico-dipendenti.

La frazione di accorciamento del ventricolo sinistro misura la variazione percentuale del diametro interno ventricolare rispetto al diametro telediastolico: $(DTD-DTS)/DTD$.

Normalmente è pari al 30-40%.

L'uso di questo parametro deriva dalle osservazioni secondo cui le variazioni sistoliche del volume ventricolare sono legate prevalentemente alla riduzione dell'asse trasverso. Il limite maggiore della frazione di accorciamento deriva dal fatto che non può essere applicata a ventricoli con morfologia distorta o con asinergie regionali.

La frazione di eiezione è considerato il più utile parametro di funzione ventricolare sinistra poiché è quello meglio correlato allo stato clinico del paziente. La frazione di accorciamento e la frazione di eiezione risultano sensibili alle variazioni di postcarico.

La misura del volume telesistolico è proporzionale allo stato inotropo ventricolare, oltre ad essere un utile indice di rimodellamento. Il limite è la sua notevole dipendenza dal carico.

La velocità di accorciamento circonferenziale

La velocità di accorciamento circonferenziale misura la velocità media di variazione della circonferenza interna del ventricolo sinistro. La differenza tra le circonferenze viene divisa per la durata dell'accorciamento che è il tempo di eiezione. La velocità di accorciamento circonferenziale si ricava dalla frazione di accorciamento del ventricolo sinistro dividendola per il tempo di eiezione.

Oggi, sia la frazione di accorciamento che la velocità di accorciamento circonferenziale sono considerati superati.

La relazione tra pressione e volume telesistolici

La relazione tra pressione e volume telesistolici (ESPVR) è ampiamente riconosciuta come uno dei migliori indici di contrattilità. Due variabili sono tra loro direttamente proporzionali se il loro rapporto è costante ed infatti esiste un rapporto di diretta proporzionalità tra la pressione registrata alla fine della sistole (pressione tele sistolica) e il volume residuo ventricolare (volume telesistolico).

Tale costante, che determina l'inclinazione della retta, è stata definita elastanza telesistolica (Ees). Il rapporto tra pressione e volume (elastanza) assume un valore massimo (Ees max) in telesistole.

Essendo la pressione e l'entità dell'accorciamento proporzionali l'uno all'altra e proporzionali al carico ogni variazione del loro rapporto deve discendere da una variazione della capacità intrinseca del ventricolo di contrarsi (contrattilità). La

contrattilità è quantificata dal coefficiente angolare (pendenza o slope) della ESPVR : la Ees (end-systolic elastance= elastanza telesistolica).

La pendenza della retta dell'elastanza costituisce un indice accurato della contrattilità ventricolare. Il valore di E max non risulta significativamente influenzato dalle condizioni di carico e quindi costituisce una rappresentazione numerica dello stato inotropo.

L'indipendenza dal postcarico è implicita, poiché la relazione tele sistolica pressione-volume è ottenuta variando la pressione sistolica (pressione di eiezione).

Il precarico a sua volta non modifica la pendenza della ESPVR o retta dell' E max. Il precarico influisce soltanto sulla tensione generata. Questa si tradurrà in accorciamento, e quindi in un volume telesistolico che è funzione del postcarico telesistolico. Quindi le variazioni di E max non sono attribuibili ad variazioni di carico ma a variazioni di contrattilità.

Studi invasivi

La relazione ESPVR può essere registrata con modalità invasive sottoponendo il ventricolo a variazioni delle resistenze periferiche o del precarico. Per una vasocostrizione periferica, la pressione telesistolica deve innalzarsi per bilanciare la pressione di eiezione, mentre l'ostacolo allo svuotamento ventricolare comporta l'elevazione del volume telesistolico. Di conseguenza il punto telesistolico del diagramma pressione volume si dovrà spostare in linea retta senza che il valore di Ees subisca alcuna modifica.

Secondo un principio analogo la riduzione acuta del precarico quale sperimentalmente si può realizzare con la transitoria ostruzione del ritorno venoso cavale inferiore tramite un

catetere a palloncino, modificando nello stesso senso la pressione e il volume telesistolici, non comporta alcuna variazione di Ees.

Gli interventi inotropi positivi, comportando un minor volume telesistolico e un aumento della pressione telesistolica, implicano una rotazione in alto a sinistra della retta della ESPVR. Interventi inotropi negativi si manifestano sottoforma di declino della pendenza. Nonostante l'analisi della relazione ESPVR costituisca senza dubbio il miglior approccio teoricamente possibile alla valutazione della contrattilità, la necessità di eseguire manipolazioni acute del postcarico e del precarico la rende assai poco praticabile per studi sull'uomo. L'uso dell'elastanza è limitato dal fatto che è un indice invasivo ma soprattutto dal fatto che non prende in considerazione la regolazione frequenza dipendente della contrattilità.

Una semplificazione è venuta con l'indice di Suga al posto dell'Ees, dato dal rapporto tra la pressione sistolica e il volume telesistolico (SP/ESV). Tale approccio è stato anche utilizzato da Feldman e collaboratori [3].

Studi non invasivi

Sebbene la relazione ESPVR possa essere costruita con i dati ricavabili dall'ecocardiografia bidimensionale (per il calcolo del volume telesistolico) e la stima della pressione sistolica omerale (al posto della pressione tele sistolica), vi sono dei limiti allo studio dei rapporti tra pressione e volume, che derivano dal fatto che anche piccole variazioni nella stima dei volumi possono portare ad ampie variazioni del valore dell'indice di Suga (SP/ESV).

La determinazione del volume telesistolico ventricolare e della pressione arteriosa e la misura dell'indice di Suga possono fornire una stima insoddisfacente della contrattilità a

meno che non venga sottoposto il paziente a manipolazioni del postcarico del precarico.

In alternativa è stata proposta la valutazione della contrattilità attraverso la valutazione combinata della relazione forza frequenza e dell'indice di Suga.

La deformazione (strain) del tessuto miocardico non è un parametro che riflette la contrattilità in quanto è il risultato di interazioni tra la contrattilità e i fattori carico-dipendenti, ma il picco di velocità di deformazione miocardica regionale (strain rate) è un indice che ha invece mostrato una correlazione stretta con la contrattilità regionale del ventricolo.

Lo strain rate è risultato molto correlato col picco di elastanza (E_{max}), indice invasivo di contrattilità. Lo strain imaging è tuttavia per ora appannaggio di laboratori specializzati a causa dello sfavorevole rapporto segnale- rumore che riduce la riproducibilità dello strain rate.

Metodi alternativi non invasivi scintigrafici [4-6] ed ecocardiografici [7, 8] sono stati proposti per misurare le variazioni dell'inotropismo a riposo e durante stress, sulla base dell'assunzione che interventi inotropi positivi sono rispecchiati da un minore volume telesistolico (ESV) e da una maggiore pressione telesistolica (SP).

Il metodo scintigrafico è stato usato per misurare la FFR durante stress. È un metodo non invasivo ma richiede un'esposizione a radiazioni ionizzanti e consente la misura dell'SP/ESV solo al basale e al picco di esercizio a causa di una scarsa risoluzione temporale [4-6].

La Relazione Forza-Frequenza

Tra gli indici di contrattilità si trova anche la Relazione Forza-Frequenza (FFR).

La FFR o Fenomeno della scala di Bowditch o Bowditch treppe (dal tedesco treppe=scala) è la proprietà del miocardio di aumentare la sua contrattilità in risposta all'aumento della frequenza delle depolarizzazioni.

Questa proprietà conduce ad aumenti della forza di contrazione che avvengono a partire da una frequenza di 60 fino a 180 battiti al minuto, perchè oltre tale valore si ha una riduzione progressiva della forza di contrazione.

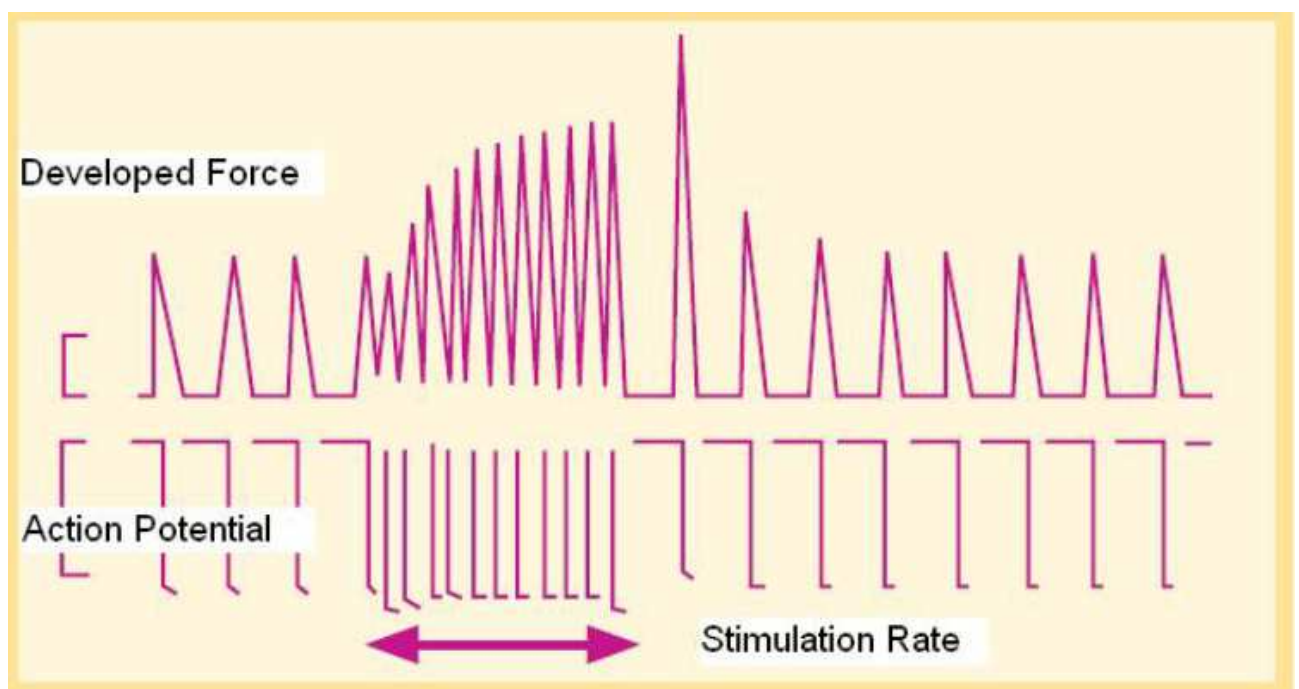


Figura 4 : Relazione forza-frequenza o fenomeno della scala di Bowditch (Bombardini T.

Cardiovasc Ultrasound 2005;3:27)

Questo fenomeno ha come basi molecolari l'aumento dell'afflusso intracellulare di calcio ioni con l'aumento della frequenza delle depolarizzazioni della membrana cellulare (HFIUR=High Frequency-Induced UpRegulation). Ciò aumenta la velocità di rilascio del calcio attraverso i canali della Ryanodina ed il loro recupero nel reticolo sarcoplasmatico (effetto lusitropo positivo). E' una proprietà intrinseca della miofibra che non dipende da stimoli neuroumorali, quindi l'aumento della contrattilità si ha molto rapidamente all'aumentare della frequenza (lo steady state è raggiunto entro pochi secondi per ogni livello di frequenza cardiaca). Questo processo è cruciale nell'adattamento all'esercizio fisico e allo stress [9].

I ventricoli normali presentano una FFR positiva caratterizzata da una crescita della forza contrattile parallela ad un aumento della frequenza cardiaca. I ventricoli insufficienti, come dimostrato da precedenti studi con diversi metodi[3, 10-14], sono caratterizzati da:

- una riduzione della pendenza della FFR in risposta ad una crescita della frequenza cardiaca [10];
- una FFR negativa che fa seguito ad un'iniziale crescita della pendenza (pattern bifasico);
- una pendenza della FFR piatta [15].

La FFR sembra essere un importante predittore dell'outcome in pazienti con scompenso secondario a cardiomiopatia dilatativa [16, 17].

Da un punto di vista molecolare, un'alterazione frequenza-dipendente nella gestione del calcio da parte del reticolo sarcoplasmatico sembra essere responsabile del danneggiamento della FFR [18-20]. Quando il cuore si scompensa avviene un cambiamento dell'espressione genica dal pattern normale dell'adulto a quello della vita fetale, con un'inversione della pendenza normalmente ascendente della relazione forza-

frequenza: il rilascio di calcio in sistole ed il reuptake diastolico è diminuito in condizioni basali, ed anziché aumentare per incrementi della frequenza cardiaca, diminuisce[21].

Recentemente sono state proposte come possibili contribuenti a questo processo fisiopatologico anche modifiche nella fosforilazione delle proteine dei miofilamenti [22].

Molteplici studi sulla relazione forza-frequenza sono stati effettuati in animali come i topi[23] e diverse specie di pesci [24].

La FFR in passato è stata misurata clinicamente usando metodi invasivi, complessi e impegnativi [10].

La pendenza della FFR, come misura frequenza-dipendente della disfunzione contrattile è stata tradizionalmente ottenuta mediante il pacing atriale e il monitoraggio emodinamico nel laboratorio di cateterizzazione.

La FFR ha molte potenziali applicazioni cliniche anche perchè può essere ricavata in modo non invasivo.

Molteplici studi sono stati attuati per misurare la FFR in maniera non invasiva usando l'eco-Doppler o metodi scintigrafici [25, 26].

Una stima totalmente non invasiva della relazione forza-frequenza durante stress con ecografia è interessante per l'identificazione di una limitata riserva contrattile e di una disfunzione ventricolare sinistra latente.

Per valutare la FFR è necessario ricorrere ad un parametro di funzione ventricolare che rifletta la contrattilità insieme ad una procedura che aumenti la frequenza cardiaca.

L'indice di Suga (SP/ESV) rappresenta un parametro affidabile di contrattilità, perciò, misurandolo in maniera totalmente non invasiva tramite l'ecocardiografia all'aumentare della frequenza, si costruisce la curva FFR, che riflette accuratamente l'inotropismo ventricolare.

I limiti dell'ecocardiografia nella definizione del bordo endocardico hanno fatto adottare il termine di indice SP/ESV (SP/ESVi). La valutazione dell'SP/ESVi durante ecocardiografia da stress con cicloergometro, pacing o stress da Dobutamina è emersa come un approccio utile per identificare i pazienti con riserva contrattile limitata e outcome scarso[27-30] .

Per aumentare la frequenza cardiaca le modalità di stimolo che si possono adottare sono l'esercizio fisico o la somministrazione di farmaci cronotropi positivi.

Per costruire la relazione forza-frequenza, Bombardini et al. [21, 27], che già avevano prospettato la FFR come un approccio moderno, pratico e non-invasivo per la contrattilità, determinano la forza come il rapporto Pressione Sistolica/indice di volume telesistolico (SP/ESVIndex), dove la SP viene misurata con sfigmomanometro e l'ESV index tramite il rapporto metodo di Simpson biplano/area di superficie corporea.

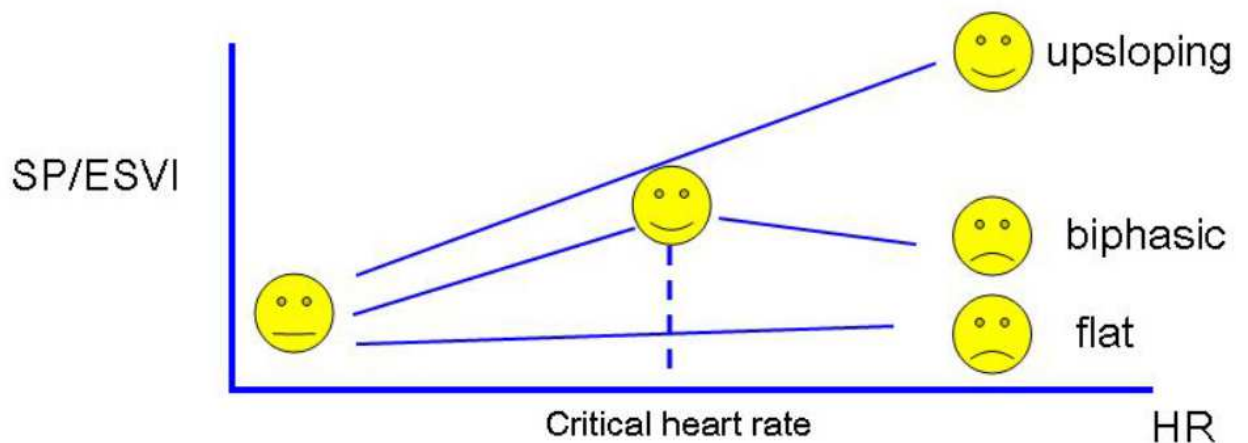


Figura 5 : Risposte della relazione forza-frequenza (Bombardini T. Cardiovasc Ultrasound 2005;3:27)

Noi abbiamo proposto un nuovo metodo non invasivo eco-Doppler per determinare la forza esercitata dal ventricolo sinistro, basato sulla seconda legge del moto di Newton o legge di conservazione del momento dove la forza è definita come la velocità di cambiamento (o il tasso di cambiamento) del suo momento, e, quindi, la FFR [31].

Secondo la legge di conservazione del momento lineare (=quantità di moto) o seconda legge di Newton ($F=ma$) la variazione totale della quantità di moto del volume di un fluido deve essere bilanciata da un sistema di forze applicato allo stesso volume. Può quindi essere asserito che la forza che agisce per l'eiezione è istantaneamente uguale al flusso della quantità di moto espulsa, quindi $F=pvQ$, dove F è la forza espressa dal ventricolo, p è la densità del sangue, v è la velocità media di eiezione e Q è il volume di sangue che è espulso nel tempo, quindi il flusso (dato dalla moltiplicazione della velocità per l'area dell'orifizio). Da questa relazione si può capire chiaramente come la forza sia direttamente proporzionale alla velocità e inversamente proporzionale al tempo (essendo Q il flusso è, infatti, un volume nell'unità di tempo, ovvero V/t).

Questa formula può essere applicata per un intervallo di tempo Δt , durante il quale è espulso un volume $V = Q\Delta t$ di sangue, perciò $F\Delta t = pV$.

Se applichiamo infine quest'ultima relazione alla sistole ponendo ET come il tempo di eiezione ventricolare sinistro, p come la densità del sangue, mBFV come la velocità media del sangue durante l'eiezione e SV come la gittata sistolica, la formula definisce la forza di eiezione ventricolare sinistra (LVF) che spinge il sangue ad ogni sistole come $LVF = p (SV/ET) mBFV$.

Con il nostro nuovo metodo eco-Doppler possiamo ottenere in modo semplice tutti i parametri che ci servono per calcolare la forza, in quanto con il Doppler, grazie alla possibilità di fare analisi spettrale (ovvero la capacità di ricavare lo spettro delle

frequenze e delle intensità dei singoli segnali elementari che compongono il segnale ecografico complesso), possiamo calcolare la gittata sistolica, la velocità media e la durata dell'eiezione, mentre ρ essendo una densità si assume sia costante.

La gittata sistolica può essere ricavata mediante alcuni rapidi calcoli. Per ricavare utili misurazioni delle grandezze emodinamiche vengono utilizzate l'equazione di continuità e la legge della portata, al cui impiego il maggior limite è rappresentato dalla pulsatilità del flusso. Il flusso pulsatile prodotto dal cuore introduce, infatti, problemi complessi per la misurazione della portata cardiaca con metodo Doppler, in quanto sia l'area che la velocità di flusso cambiano nel tempo. L'esistenza di un flusso stazionario in moto uniforme è presupposto per l'applicazione di questi principi allo studio del flusso nella circolazione. Durante la sistole, la velocità di flusso subisce prima una brusca accelerazione fino alla velocità massima e per aver poi una graduale decelerazione fino alla fine dell'eiezione. Non sarà quindi sufficiente misurare la velocità in un solo momento ma si dovranno calcolare le singole velocità istantanee per poi calcolarne la media per tutto il tempo occupato dal flusso.

Poiché le metodiche Doppler presentano difficoltà nella misurazione delle velocità medie, viene usata una nuova grandezza rappresentata dall'integrale delle velocità rispetto al tempo (IVT), che corrisponde all'area delimitata dalla curva Doppler di un battito ed equivale alla somma delle singole velocità registrate durante il periodo eiettivo. L'IVT può essere misurato tramite il software del computer.

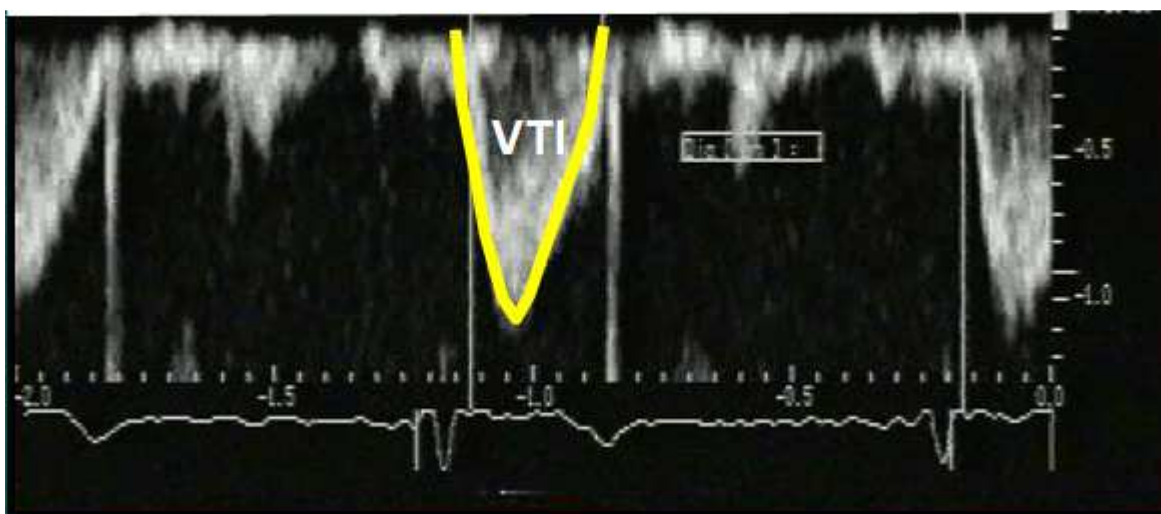


Figura 6 : Rappresentazione del VTI

Il prodotto dell'area della sezione trasversale del flusso per l'integrale velocità-tempo corrisponde all'integrale del flusso durante la sistole e, quindi, alla gittata sistolica:

$$\text{Gittata sistolica} = \text{Area} \times \text{IVT}.$$

L'IVT esprime una misura di lunghezza, la distanza di gittata, ovvero la distanza che il fronte di sezione del volume di espulsione compie in un ciclo cardiaco, ed è quindi solitamente espressa in centimetri.

Il secondo fattore necessario per il calcolo del flusso partendo dalle misure di velocità è l'area della sezione trasversale. Questa può essere ottenuta misurando il corrispondente diametro (D) con tecnica M-mode o bidimensionale e assumendo che tale sezione sia circolare. Si ha quindi:

$$\text{Area} = (D/2)^2 \times \pi = D^2 \times 0,785$$

Un ulteriore problema da affrontare, però, è quello relativo alla necessità di disporre di un'area di sezione trasversale del flusso di dimensioni costanti durante l'intervallo di

tempo considerato. Noi assumeremo che l'area non si modifichi nell'intervallo di nostro interesse.

A questo punto, determinati sia l'IVT che l'area di sezione trasversale, la gittata sistolica può essere calcolata :

$$\text{Gittata sistolica} = D^2 \times 0,785 \times \text{IVT}.$$

In tal modo, possiamo ottenere un valore della forza rigoroso e valido dal punto di vista delle dimensioni fisiche.

In passato la FFR è stata calcolata tramite studi sperimentali in maniera empirica utilizzando i twitches, cioè valutando l'aumento della forza al crescere del numero di impulsi[10]. A questo metodo, tuttavia, si può contestare che ciò che si ottiene non ha effettivamente le dimensioni fisiche di una forza, mentre da questo punto di vista il nostro metodo, utilizzando la seconda legge di Newton, risulta rigoroso ed ineccepibile, ottenendo un valore che realmente ha le dimensioni di una forza.

Abbiamo così un metodo efficace e semplice per calcolare la forza e la relazione forza-frequenza. Avendo la FFR un grande valore prognostico, possiamo quindi asserire che il nostro metodo eco-Doppler può essere utilizzato nella valutazione prognostica del paziente.

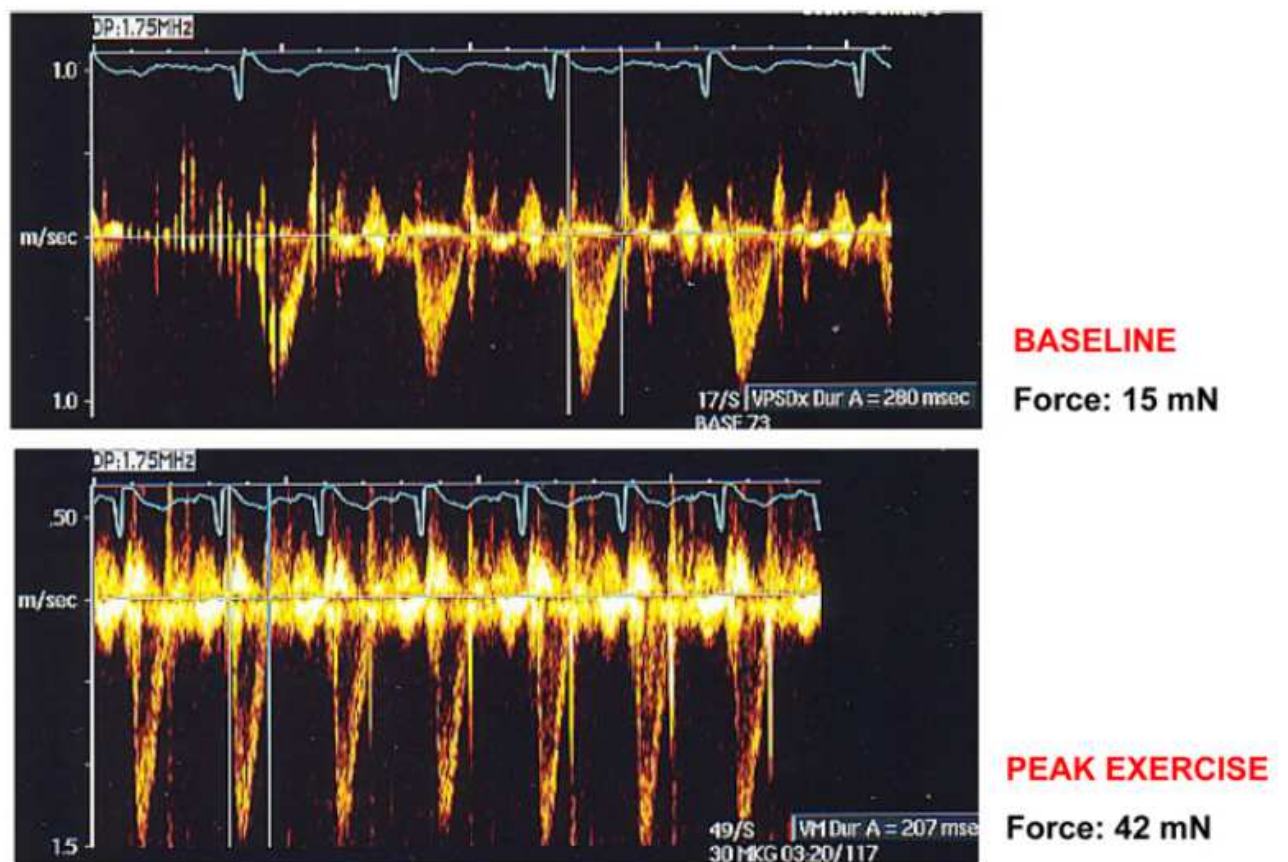
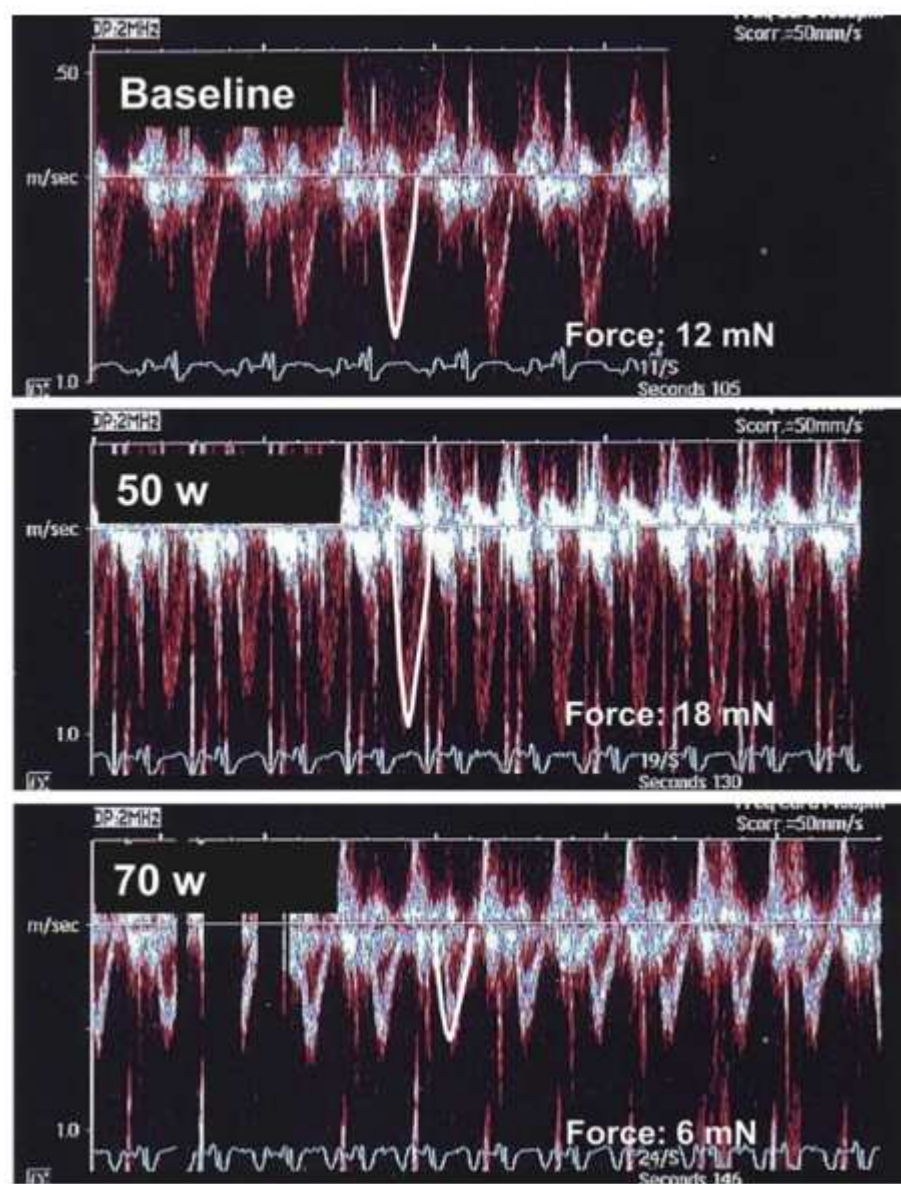


Figura 7 : Risposta normale up-sloping della forza di eiezione come funzione della frequenza cardiaca in un soggetto sano sottoposto ad ecocardiografia con bicicletta semisupina



[31]

Figura 8 : Risposta bifasica della forza di eiezione ventricolare sinistra in un paziente con cardiomiopatia dilatativa

SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo dello studio era indagare se la valutazione ecografica della relazione forza-frequenza (FFR) basata sulla seconda legge di Newton potesse essere utile alla stratificazione del rischio in pazienti con scompenso cardiaco (HF)sistolico cronico.

MATERIALI E METODI

3.1 Popolazione dello studio

Lo studio ha coinvolto 132 pazienti (età 61 ± 11 anni, di cui 20% donne) con insufficienza cardiaca in classe New York Heart Association (NYHA) 1-3, clinicamente stabili, in trattamento medico, aventi frazione di eiezione ventricolare sinistra al basale LV EF = 29 ± 5 %.

I beta-bloccanti sono stati sospesi almeno 48 ore prima degli esami. Il protocollo è stato approvato dal comitato di revisione interna della nostra istituzione e i soggetti dello studio hanno dato il loro consenso informato.

Criteri di esclusione

I criteri di esclusione erano la ridotta tolleranza all'esercizio attribuibile a ischemia miocardica, l'arteriopatia obliterante degli arti inferiori e altre cause che limitassero la capacità di eseguire il test con esercizio.

3.2 Ecocardiografia

I soggetti sono stati sottoposti ad un esame ecografico di base e durante un esercizio semisupino con cicloergometro usando un ecografo Acuson Sequoia C256 (Siemens, Mountain View, California) dotato di un trasduttore da 3,5 MHz e imaging armonico.



Figura 9 : Ecografo e cicloergometro

Le registrazioni 2D e Doppler sono state fatte nelle vedute standard parasternale e apicale. I volumi ventricolari sinistri in telediastole e telesistole e la frazione di eiezione ventricolare sinistra sono stati misurati usando la regola biplano modificata di Simpson (Regola biplano modificata di Simpson = $\pi/4 \cdot h \cdot \Sigma(D_1 \times D_2)$, una formula per il calcolo del volume ventricolare sinistro, dove D sono i diametri) dalle vedute apicali quattro-camere e due-camere. I volumi ventricolari sinistri sono stati indicizzati all'area di superficie corporea (body surface area, BSA)[32].

Ecocardiografia durante esercizio

Un test eco-Doppler con stress da esercizio con cicloergometro semisupino, graduato, limitato dai sintomi, è stato attuato ad un carico iniziale di 20 W per un minuto; poi il carico è stato aumentato gradualmente di 10 W ogni minuto[33].



Figura 10 : Paziente durante l'esecuzione del test

Al basale e poi ad ogni minuto durante il test sono stati eseguiti un ECG a 12 derivazioni e il controllo della pressione arteriosa (tramite sfigmomanometro a bracciale). Sono stati valutati anche la portata cardiaca (CO) Doppler-derivata al tratto di efflusso ventricolare sinistro e la frequenza cardiaca.

Lo spettro di velocità al tratto di efflusso ventricolare sinistro (registrato dalla visione apicale 5-camere col volume campione del Doppler pw posizionato a circa 5 mm prossimalmente alla valvola aortica) è stato usato per stimare la velocità media del flusso sanguigno (mBFV), il tempo di eiezione (ET) e l'integrale velocità-tempo.

Per costruire la FFR, la forza di eiezione ventricolare sinistra (LVF) è stata quindi calcolata al livello basale e ad ogni step del protocollo di esercizio mediante la seconda legge di Newton.

La legge di conservazione del momento lineare (=quantità di moto) o seconda legge di Newton ($F=ma$) asserisce che la variazione totale della quantità di moto del volume di un fluido deve essere bilanciata da un sistema di forze applicato allo stesso volume. Può quindi essere asserito che la forza che agisce per l'eiezione è istantaneamente uguale al flusso della quantità di moto espulsa

$$F=pvQ$$

dove F è la forza, p è la densità del fluido, v è la velocità di eiezione e Q è il volume di fluido che è espulso, quindi il flusso (dato dalla moltiplicazione della velocità per l'area dell'orifizio). L'applicazione della formula per un intervallo di tempo Δt , durante il quale è espulso un volume $V = Q\Delta t$ di fluido dà

$$F\Delta t=pvV$$

Se applichiamo la relazione precedente alla sistole ponendo ET come il tempo di eiezione ventricolare sinistro, p come la densità del sangue ($=1060\text{kg/m}^3$), mBFV come la velocità media del sangue durante l'eiezione e SV come la gittata sistolica (calcolata come descritto precedentemente[34]) la formula definisce la forza di eiezione ventricolare sinistra (LVF) che spinge il sangue ad ogni sistole come

$$LVF=p (SV/ET) \text{ mBFV}$$

Se calcoliamo il flusso sanguigno in m/s, il tempo di eiezione in secondi e la gittata sistolica in mL, possiamo stimare la forza di eiezione ventricolare sinistra in milliNewton (mN) con la formula $LVF=1,060(SV/ET)mBFV$ [31].

La gittata sistolica può essere ricavata mediante alcuni rapidi calcoli. Per ricavare utili misurazioni delle grandezze emodinamiche vengono utilizzate l'equazione di continuità e la legge della portata, al cui impiego il maggior limite è rappresentato dalla pulsatilità del flusso. Il flusso pulsatile prodotto dal cuore introduce, infatti, problemi complessi per la misurazione della portata cardiaca con metodo Doppler, in quanto sia l'area che la velocità di flusso cambiano nel tempo. L'esistenza di un flusso stazionario in moto uniforme è presupposto per l'applicazione di questi principi allo studio del flusso nella circolazione.

Durante la sistole, la velocità di flusso subisce prima una brusca accelerazione fino alla velocità massima e per aver poi una graduale decelerazione fino alla fine dell'eiezione.

Non sarà quindi sufficiente misurare la velocità in un solo momento ma si dovranno calcolare le singole velocità istantanee per poi calcolarne la media per tutto il tempo occupato dal flusso.

Poiché le metodiche Doppler presentano difficoltà nella misurazione delle velocità medie, viene usata una nuova grandezza rappresentata dall'integrale delle velocità rispetto al tempo (IVT), che corrisponde all'area delimitata dalla curva Doppler di un battito ed equivale alla somma delle singole velocità registrate durante il periodo eietivo. L'IVT può essere misurato tramite il software del computer. Possiamo, infatti, calcolare sia l'IVT sia la velocità media semplicemente evidenziando con il cursore l'envelope (cioè la curva che rappresenta il flusso sul nostro schermo).

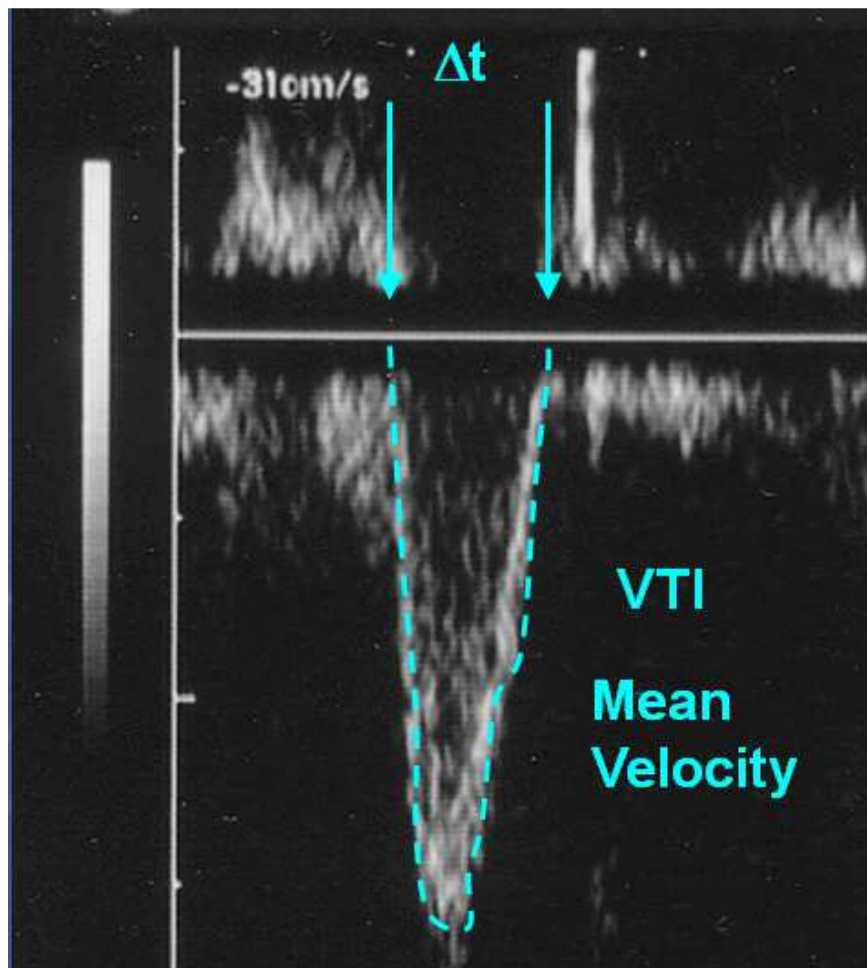


Figura 11 : Immagine ecoDoppler

Il prodotto dell'area della sezione trasversale del flusso per l'integrale velocità-tempo corrisponde all'integrale del flusso durante la sistole e, quindi, alla gittata sistolica:

$$\text{Gittata sistolica} = \text{Area} \times \text{IVT}.$$

L'IVT esprime una misura di lunghezza, la distanza di gittata, ovvero la distanza che il fronte di sezione del volume di espulsione compie in un ciclo cardiaco, ed è quindi solitamente espressa in centimetri.

Il secondo fattore necessario per il calcolo del flusso partendo dalle misure di velocità è l'area della sezione trasversale. Questa può essere ottenuta misurando il corrispondente diametro (D) con tecnica M-mode o bidimensionale e assumendo che tale sezione sia circolare. Si ha quindi:

$$\text{Area} = (D/2)^2 \times \pi = D^2 \times 0,785$$

Un ulteriore problema da affrontare, però, è quello relativo alla necessità di disporre di un'area di sezione trasversale del flusso di dimensioni costanti durante l'intervallo di tempo considerato. L'area del tratto di efflusso ventricolare sinistro è stata misurata all'inizio della sistole al basale ed è stato assunto che rimanesse costante durante il test. A questo punto, determinati sia l'IVT che l'area di sezione trasversale, la gittata sistolica può essere calcolata come segue:

$$\text{Gittata sistolica} = D^2 \times 0,785 \times \text{IVT}.$$

Il diametro del tratto di efflusso del ventricolo sinistro è misurato dalla faccia interna della parete anteriore alla faccia interna della parete posteriore, mentre l'IVT si ricava delineando il margine esterno della curva del flusso attraverso il tratto di efflusso del ventricolo sinistro.

La pendenza della FFR è stata costruita tracciando i valori di LVF a riposo e ad ogni stadio del test.

La modifica della LVF è stata definita:

up-sloping quando il picco di LVF era maggiore del valore di base;

bifasica quando il trend era inizialmente up-sloping e poi down-sloping;

piatta o negativa quando il picco di LVF era pari o inferiore al valore basale.

3.3 End-point

I pazienti sono stati poi seguiti in follow-up per l'end-point composito di mortalità per tutte le cause o ospedalizzazione per scompenso cardiaco (HF).

3.4 Analisi statistiche

Sono state costruite curve di Kaplan-Meier e sono stati usati test dei ranghi logaritmici (log-rank tests) per valutare le differenze tra le curve di sopravvivenza libera da eventi. Analisi di regressione di Cox univariate e multivariate sono state costruite per creare un modello predittivo per i dati della relazione tempo-evento. Il modello crea una funzione di sopravvivenza che prevede la probabilità che l'evento di interesse si sia verificato in un dato periodo t per valori specifici delle variabili predittrici. Infatti, un modello di regressione mette in relazione due o più variabili fra loro e dice che, in media, una variabile risposta (o variabile dipendente) y dipende da una variabile predittrice (o variabile indipendente) x in un certo modo.

RISULTATI

4.1 Caratteristiche dei pazienti

La popolazione in studio comprende n=132 pazienti con scompenso cardiaco in classe New York Heart Association (NYHA) 1-3, clinicamente stabili, in trattamento medico, di cui il 74% in classe NYHA 1 o 2 (l'84% del gruppo con FFR upsloping e il 54,5% di quello con FFR anormale) e il 26% in classe NYHA 3 (il 16 % del gruppo con FFR upsloping e il 45,5% del gruppo con FFR anormale).

I pazienti sono stati seguiti in follow-up per un periodo medio di 600 giorni (645 ± 67 per i pazienti con FFR normale e 510 ± 84 per quelli con FFR anormale), durante i quali si sono verificati 40 eventi tra morti e ospedalizzazioni per peggioramento dello scompenso cardiaco.

Le caratteristiche dei pazienti sono riassunte in Tabella 1.

I pazienti sono divisi in due gruppi in base alla loro risposta della FFR: un gruppo di 88 pazienti (età media = 60 ± 11) con risposta della FFR upsloping e un gruppo di 44 soggetti (età media = 62 ± 10) con risposta anormale della FFR (Tabella 2).

La frazione di eiezione ventricolare sinistra media a riposo (EF basale) è 30 ± 5 nei pazienti con FFR upsloping e 27 ± 5 nei pazienti con FFR anormale con un p-value di 0,0188. Invece il rapporto E/e' risulta 12 ± 7 nei pazienti con FFR upsloping e 15 ± 6 nei pazienti con FFR anormale.

La forza cardiaca al basale (in milliNewton) è risultata 16 ± 6 nei pazienti con FFR normale e 15 ± 7 in quelli con FFR anomala.

Dal test da sforzo è risultato che nei pazienti con FFR upsloping il picco di portata cardiaca (CO) (in Litri) era $10 \pm 2,8$, nei pazienti con FFR anormale è risultato un picco di portata cardiaca di $6,4 \pm 1,7$ litri, con un $p\text{-value} < 0.0001$. Il Lavoro massimo raggiunto per i pazienti del primo gruppo era in media 99 ± 38 Watt mentre per quelli del secondo gruppo risultava 72 ± 26 Watt, con un $p\text{-value} < 0,0001$. La frequenza massima nei pazienti con FFR normale era di 128 ± 22 bpm, nei pazienti con FFR alterato era di 128 ± 23 bpm. La durata totale dell'esercizio è stata di $8,0 \pm 3,0$ minuti nei pazienti con FFR upsloping e di $5,7 \pm 2,1$ minuti in quelli con FFR patologica, risultando da ciò un $p\text{-value} < 0,0001$. Al picco di esercizio la forza cardiaca è stata misurata a 36 ± 13 per i pazienti del primo gruppo e 17 ± 6 per quelli del secondo, con un $p\text{-value} < 0.0001$.

Tabella 1: Caratteristiche dei pazienti dello studio.

Variabile	Valore
Durata follow-up	600 ± 606
Età	61 ± 11
CO basale	4,38 ± 1,23
CO sforzo	8,81 ± 3,01
EF basale	29 ± 6
EF sforzo	34 ± 9
E/e^l	13,0 ± 6,4
Forza basale	16 ± 6
Forza al picco	30 ± 15
Peso	79 ± 17
Altezza	171 ± 11
BSA	1,90 ± 0,21
VTD	208 ± 65
VTs	148 ± 51
TAPSE	19 ± 4
Creatinina	1,14 ± 0,39
VFG	73,18 ± 23,48
PAS	121 ± 19
PAD	75 ± 12
Lavoro al picco	90 ± 37
Minuti di esercizio	7,2 ± 3,0
HR al picco	128 ± 23
Classe NYHA >2	26%
Sesso maschile	80%
Eventi	30%
FFR alterata	33%
IM	50%
Diabete Mellito	19%
IRC	28%
Iipertensione	40%
Aritmia (FA)	10%
Diuretici	83%
ACE-I/Sartani	94%
B bloccanti	73%
Antialdosteronici	62%

Legenda: CO= portata cardiaca; EF= frazione di eiezione; BSA= area di superficie corporea; VTD= volume telediastolico; VTS= volume telesistolico; TAPSE= escursione sistolica dell'anillo tricuspidale; VFG= velocità di filtrazione glomerulare; PAS= pressione arteriosa sistolica; PAD=pressione arteriosa diastolica; HR=frequenza cardiaca; NYHA=New York Heart Association; FFR= relazione forza frequenza; IM= insufficienza mitralica; IRC=insufficienza renale cronica; FA= fibrillazione atriale; ACE-I= ACE inibitori.

Tabella 2: Confronto tra i due gruppi di pazienti dello studio.

Variabile	Gruppo con FFR Normale (n=88)	Gruppo con FFR Alterata (n=44)	p-value
Durata follow-up	645 ± 67	510 ± 84	0,2301
Età	61 ± 11	62 ± 10	0,3824
CO basale	4,54 ± 1,46	4,05 ± 1,23	0,0321
CO sforzo	10,01 ± 2,79	6,40 ± 1,73	<0,0001
EF basale	30 ± 6	27 ± 5	0,0188
EF sforzo	36 ± 9	29 ± 7	<0,0001
E/e^l	12,0 ± 6,5	14,7 ± 6,0	0,0235
Forza basale	16 ± 6	15 ± 7	0,4008
Forza al picco	36 ± 13	17 ± 6	<0,0001
Peso	81 ± 15	76 ± 20	0,0857
Altezza	173 ± 8	168 ± 14	0,0096
BSA	1,93 ± 0,22	1,85 ± 0,17	0,0472
VTD	209 ± 70	206 ± 56	0,8085
VTs	147 ± 55	150 ± 43	0,8066
TAPSE	19 ± 4	18 ± 4	0,0272
Creatinina	1,10 ± 0,40	1,21 ± 0,38	0,1456
VFG	77,0 ± 24,2	66 ± 20	0,0089
PAS	122 ± 17	119 ± 21	0,3969
PAD	75 ± 10	75 ± 15	0,9913
Lavoro al picco	99 ± 38	72 ± 26	<0,0001
Minuti di esercizio	8,0 ± 3,0	5,7 ± 2,1	<0,0001
HR al picco	128 ± 22	128 ± 23	0,9713
Classe NYHA >2	16 %	46 %	0,0006
Sesso maschile	84 %	73 %	0,1884
Eventi	18 %	55 %	<0,0001
IM	45 %	59 %	0,2251
Diabete Mellito	15 %	27 %	0,1926
IRC	25 %	34 %	0,3935
Iipertensione	37 %	48 %	0,3271
Aritmia (FA)	7 %	16 %	0,1794
Diuretici	77 %	96 %	0,0166
ACE-I/Sartani	93 %	96 %	0,8974
B bloccanti	81 %	57 %	0,0070
Antialdosteronici	56 %	75 %	0,0492

Legenda: CO= portata cardiaca; EF= frazione di eiezione; BSA= area di superficie corporea; VTD= volume telediastolico; VTS= volume telesistolico; TAPSE= escursione sistolica dell'anello tricuspide; VFG= velocità di filtrazione glomerulare; PAS= pressione arteriosa sistolica; PAD=pressione arteriosa diastolica; HR=frequenza cardiaca; NYHA=New York Heart Association; FFR= relazione forza frequenza; IM= insufficienza mitralica; IRC=insufficienza renale cronica; FA= fibrillazione atriale; ACE-I= ACE inibitori.

4.2 Analisi

Sono state fatte le analisi delle regressioni di Cox univariate e multivariate. I valori sono riportati nelle Tabelle 3 e 4.

Per quanto riguarda l'analisi della regressione di Cox univariata, avendo sempre un intervallo di confidenza del 95% (ovvero si considera una significatività quando il p-value risulta essere <5%), se consideriamo le variabili prese in esame, possiamo vedere che i valori della portata cardiaca basale (CO basale), di Forza basale e di frazione di eiezione basale (EF basale) non possono essere considerati significativi.

Al contrario, la classe NYHA e i valori di TAPSE, volume telesistolico (VTS), volume telediastolico (VTD), Forza al picco, frazione di eiezione al picco di sforzo (EF sforzo), i minuti di esercizio e la frequenza cardiaca al picco di sforzo (HR picco) mostrano una certa significatività. Il rapporto E/e' , il valore di portata cardiaca al picco di sforzo (CO sforzo) e la relazione forza-frequenza (FFR) hanno invece una significatività molto importante, essendo il p-value<0,0001.

Considerando l'analisi di regressione di COX multivariata, possiamo vedere che effettivamente i due parametri significativi ai fini prognostici risultano essere due: il rapporto E/e¹ e la relazione forza-frequenza.

Dividendo i 132 pazienti in base alla risposta della FFR in un primo gruppo con risposta normale (FFR up-sloping) di 88 pazienti e un secondo gruppo con risposta anormale (FFR bifasica o piatta) di 44 pazienti, si possono osservare evidenti differenze nella probabilità di sopravvivenza libera da eventi (event-free survival). Per confrontare le curve di sopravvivenza dei due gruppi di pazienti il test da utilizzare è il Log rank test o test di Kaplan-Meier.

$$\text{log rank test} = \frac{(\text{mortalità attesa} - \text{mortalità osservata})^2}{\text{somma dei prodotti delle mortalità attese nei due gruppi}}$$

La curva di sopravvivenza di Kaplan-Meier relativa ai due gruppi del nostro studio è mostrata in Figura 12.

Si può osservare nei pazienti con risposta della FFR upsloping una sopravvivenza a 100 giorni del 100%, a 300 giorni del 95% e a 500 giorni dell'85%.

Differentemente, nei pazienti del secondo gruppo, con risposta della FFR bifasica o piatta, la sopravvivenza a 100 giorni risulta di circa l'80%, a 300 giorni del 60% e a 500 del 55%.

Quindi in pazienti categorizzati secondo la loro FFR, quelli con una risposta upsloping dimostrano una sopravvivenza libera da ospedalizzazione per scompenso significativamente maggiore rispetto a quelli con una risposta anormale alla curva di sopravvivenza di Kaplan-Meier.

Tabella 3: Analisi di COX univariata.

VARIABILI	P-value
E/e ^I	<0,0001
CO basale	0,4417
Forza basale	0,3058
EF basale	0,0573
NYHA	0,0003
TAPSE	0,0187
VTS	0,0254
VTD	0,0398
Forza al picco	0,0025
CO sforzo	<0,0001
EF sforzo	0,0013
FFR	<0,0001
Minuti di esercizio	0,0014
HR	0,0426

Legenda: CO= portata cardiaca; EF= frazione di eiezione; VTD= volume telediastolico; VTS= volume telesistolico; TAPSE= escursione sistolica dell'anillo tricuspideale;HR=frequenza cardiaca;NYHA=New York Heart Association; FFR= relazione forza frequenza.

Tabella 4: Analisi di COX multivariata.

VARIABILI	P-value
Sesso	0,3140
FFR	0,0132
E/e ^l	0,0045
EF sforzo	0,1292
Età	0,7956
NYHA	0,4902

Legenda: EF= frazione di eiezione; NYHA=New York Heart Association; FFR= relazione forza frequenza.

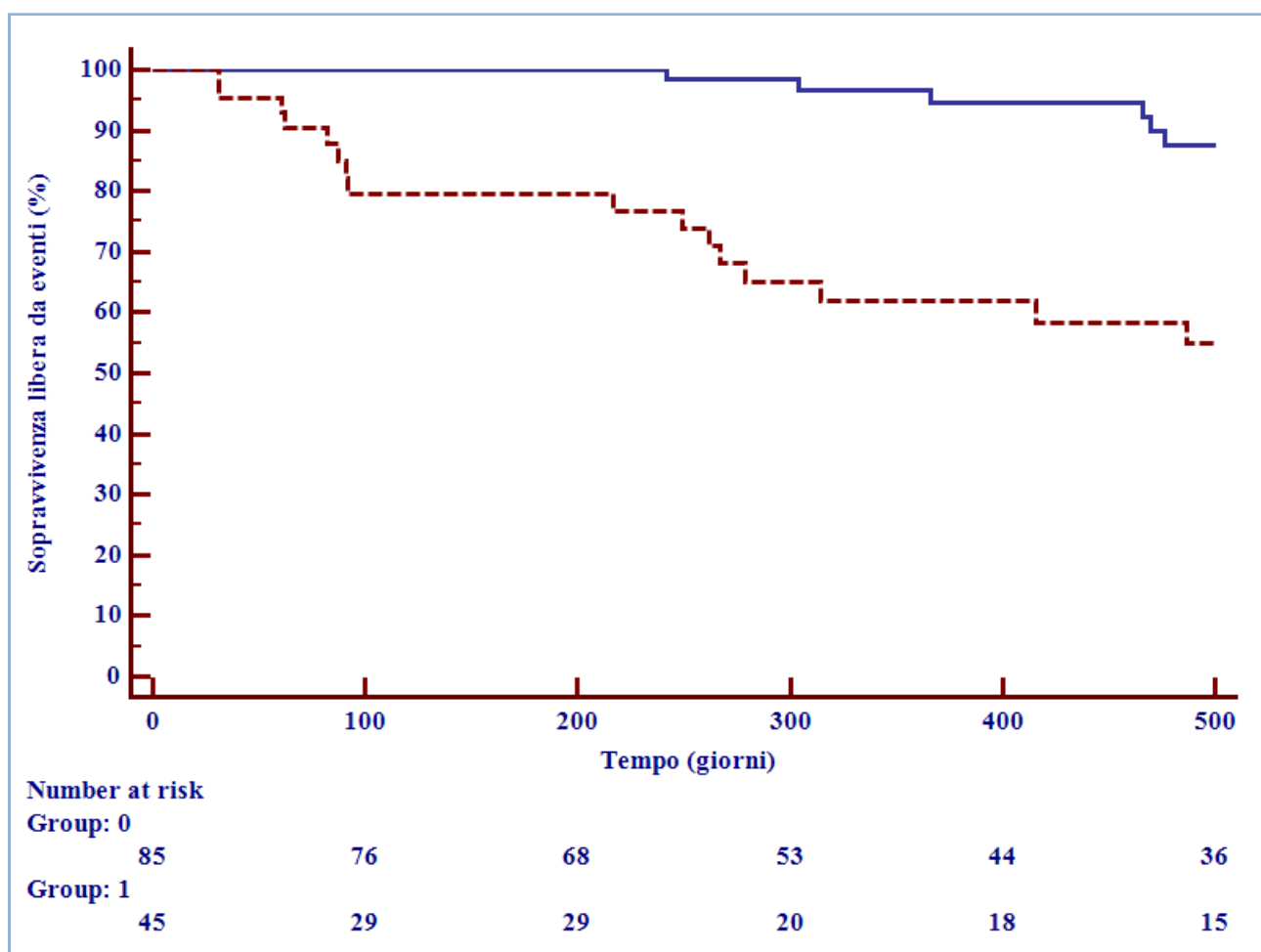


Figura 12 : Curva di Kaplan-Meier di sopravvivenza libera da eventi relativa alla FFR

(Gruppo 0 dei pazienti con FFR normale = linea blu;

Gruppo 1 dei pazienti con FFR anormale = linea rossa)

DISCUSSIONE

Fino ad oggi, molti fattori sono stati proposti come parametri associati alla prognosi in pazienti con scompenso cardiaco [35-40].

Il Seattle Heart Failure Model ha identificato l'età, il sesso, le cause ischemiche, la classe New York Heart Association, la frazione d'eiezione ventricolare sinistra, la pressione arteriosa sistolica, l'uso di diuretici risparmiatori di potassio, l'uso di Statine e di Allopurinolo, il valore di emoglobina, la conta linfocitaria, i livelli di acido urico, sodio, colesterolo e la dose di diuretico come predittori significativi di sopravvivenza in pazienti con scompenso cardiaco. In aggiunta, molte relazioni hanno dimostrato che anche i biomarkers hanno importanza come fattore prognostico di scompenso cardiaco [41, 42]. In passato sono stati fatti tentativi per trasferire al cuore in vivo il concetto puramente fisiologico di contrattilità espresso, nella fibra miocardica isolata, dalla velocità massima di contrazione della fibra muscolare in assenza di carico.

Suga e Sagawa raggiunsero questo obiettivo misurando i cicli pressione-volume nel cuore in vivo: durante un intervento inotropo positivo, il ciclo pressione-volume riflette un minor volume telesistolico e una maggiore pressione telesistolica, così che la pendenza della relazione pressione-volume (elastanza telesistolica, Ees) si sposta verso l'alto e a sinistra[43, 44]. La contrattilità è quantificata dal coefficiente angolare (o pendenza) della relazione ESPVR, ovvero la Ees.

Un approccio più semplice fu usato da Feldman e colleghi[3] misurando l'indice di Suga (rapporto SP/ESV, invece che la Ees) al basale e per aumenti della frequenza cardiaca indotti da pacing di 25 e 50 battiti al minuto in più rispetto al basale. La misura del

rapporto SP/ESV è più semplice di quella della Ees e ugualmente identifica una FFR upsloping, piatta o bifasica.

Sono stati anche proposti metodi non invasivi[4, 45] per misurare i cambiamenti dello stato inotropo dal basale al picco di stress, basati sull'assunzione che interventi inotropi positivi sono rispecchiati da volumi telesistolici minori e pressioni telesistoliche maggiori.

La relazione forza-frequenza (FFR) è un fenomeno ben noto da oltre un secolo.

Rappresenta uno degli importanti principi intrinseci che regolano la contrattilità miocardica. Anche la depressione della curva della FFR è stata riportata in cuori scompensati. Tuttavia, un'analisi della FFR non è ancora stata completamente applicata alla clinica. Una delle ragioni che rendono difficile l'uso clinico di questa relazione è che l'applicazione di valori clinici o prognostici della FFR è rimasta poco chiara.

In letteratura esistono numerosi lavori sulla relazione forza-frequenza e sulla sua importanza e valore come indice prognostico. Tali lavori sono basati su studi sia invasivi che non invasivi.

Già nel 2011 Tanaka e coll. avevano dimostrato l'importanza della FFR come fattore di prognosi nei pazienti cardiopatici tramite uno studio invasivo che prevedeva la cateterizzazione cardiaca [17].

Studi sperimentali hanno dimostrato, per stimolazioni a frequenza crescente, diverse tipologie di risposta di strisce di miocardio di cuori provenienti da soggetti affetti da cardiopatie.

Un comportamento analogo è stato riscontrato anche in pazienti sottoposti allo studio della relazione forza-frequenza con modalità totalmente non invasive. In alcuni pazienti il rapporto SP/ESVi ha mostrato un andamento ascendente, fino al raggiungimento del

valore di frequenza cardiaca critica, cioè quel valore di frequenza cardiaca al quale si ottiene il massimo di SP/ESV. Altri pazienti hanno invece evidenziato un andamento bifasico, caratterizzato da un precoce raggiungimento della frequenza cardiaca critica, mentre in altri pazienti SP/ESV ha dimostrato un andamento piatto, senza nessuna variazione tra lo stato basale e la frequenza cardiaca più elevata.

Queste diverse modalità di risposta sono indicative di una progressiva compromissione della contrattilità. Infatti, i pazienti che non dimostrano nessuna variazione della contrattilità in risposta allo stimolo cronotropo positivo non sono soltanto quelli con maggiore compromissione inotropica, ma anche quelli con la peggior prognosi, come dimostrato negli studi di Grosu e Bombardini[30].

Nei nostri riscontri è stato dimostrato, in concordanza con studi fatti precedentemente[27, 31], che il comportamento della relazione forza-frequenza è un parametro estremamente utile nella stratificazione prognostica dei pazienti con scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta.

Sottoponendo i soggetti a ecocardiografia con stress da esercizio, abbiamo costruito la FFR calcolando al livello basale e ad ogni step del protocollo di esercizio, la forza di eiezione ventricolare sinistra (LVF) mediante la seconda legge di Newton o legge di conservazione del momento lineare tramite la formula $LVF=1,060 (SV/ET)mBFV$.

La valutazione prognostica dei pazienti con scompenso cardiaco è basata su vari parametri ed informazioni che includono la classe NYHA, la frazione di eiezione ventricolare sinistra e il valore dei peptidi natriuretici (in particolare il BNP), ma l'ecocardiografia con stress da esercizio può fornire informazioni aggiuntive per la stratificazione prognostica di questi pazienti.

Nuovi sviluppi permessi da questo metodo eco-Doppler includono la possibilità di valutare la FFR usando un indice globale di contrattilità che è totalmente indipendente dalle misure del volume ventricolare sinistro. Inoltre, la valutazione della FFR durante esercizio permette la misura diretta dello stato inotropo, che non può essere altrimenti ottenuta da altre misure cardiovascolari, come il tempo di esercizio o il tempo necessario a raggiungere il picco di frequenza cardiaca.

Studi sperimentali e clinici hanno mostrato che l'accelerazione miocardica durante la contrazione isovolumetrica mediante Doppler tissutale è un altro indice affidabile di funzione miocardica e non è influenzato dalle condizioni di carico[46].

Comunque, la valutazione della FFR usando il Doppler tissutale fornisce informazioni limitate alle velocità regionali miocardiche, ma non riflette la performance contrattile totale del ventricolo sinistro.

L'uso di modifiche frequenza-dipendenti nel rapporto pressione sistolica- indice di volume telesistolico (SP/ESVIndex) per la valutazione della FFR ha un valore limitato nei pazienti con scarsa finestra acustica o con inadeguato rilevamento del bordo del ventricolo sinistro[47]; richiede anche complessi calcoli off-line e non può essere misurata direttamente durante l'eco-stress. In aggiunta, e diversamente dal metodo che noi abbiamo proposto, questi approcci alternativi per la valutazione della contrattilità ventricolare sinistra non rispettano la definizione fisica di Newton della forza come la velocità di cambiamento (tasso di cambiamento) del momento.

Isaaz et al. (1989) hanno proposto un altro approccio per misurare la LVF (forza di eiezione ventricolare sinistra) secondo la legge di conservazione del momento[48]. Gli autori hanno ottenuto la LVF dal prodotto della massa di sangue espulsa durante il tempo di accelerazione e l'accelerazione media durante lo stesso periodo di tempo. Comunque,

questo approccio non riflette i cambiamenti nello stato inotropo miocardico che risultano dall'accoppiamento con le variazioni di frequenza[49].

Nel nostro studio, le analisi statistiche confermano il grande ruolo della FFR nella stratificazione prognostica dei pazienti con scompenso cardiaco. I soggetti con una FFR anormale (bifasica o piatta) hanno, infatti, una prognosi peggiore.

Limitazioni

Varie potenziali sorgenti di errore possono inficiare l'accuratezza di questo metodo Doppler-derivato. Queste fonti includono: l'angolazione del trasduttore, cambiamenti nel diametro del tratto di efflusso ventricolare sinistro durante esercizio, la turbolenza e le alterazioni di un profilo piatto di velocità e incertezze riguardanti la giusta posizione per la misurazione del tratto di efflusso ventricolare sinistro[50]. Si deve inoltre considerare che vengono fatte alcune assunzioni geometriche, in quanto l'area della sezione trasversale del flusso viene assimilata a quella di un cerchio, e che si possono avere delle stime non corrette dei flussi volumetrici se il campionamento viene eseguito in punti inappropriati. Sebbene il diametro del tratto di efflusso ventricolare sinistro cambi poco durante l'esercizio, le misurazioni di questo diametro sono state effettuate solo a riposo per minimizzare l'errore nel calcolo della gittata sistolica, ed è stato assunto che nessuna modifica sarebbe dovuta avvenire durante l'esercizio.

Esistono dei limiti nella valutazione della contrattilità, rappresentati dalla mancanza di un indice del tutto indipendente dal carico e dalla difficoltà nel trovare un indice invasivo che esprima in modo accettabile l'inotropismo ventricolare. La difficoltà di trovare validi indici

di contrattilità è dovuta perlopiù al fatto che la contrattilità è in realtà un concetto astratto, di cui non è possibile ottenere una misura assoluta.

Tale difficoltà deriva dall'impossibilità di giungere ad una separazione dei meccanismi biochimici alla base dell'inotropismo da quelli che intervengono in risposta alle modificazioni del carico. Infatti, in base alla terza legge di Newton, "ad ogni azione corrisponde una reazione uguale e contraria", quindi non si può considerare un parametro come la contrattilità indipendentemente dalle condizioni di carico.

L'impossibilità di separare il meccanismo cellulare dei cambiamenti di contrattilità da quelli del carico e della frequenza cardiaca è oggi chiaro.

C'è una sovrapposizione tra la contrattilità, che dovrebbe essere indipendente dal carico o dalla frequenza cardiaca, e gli effetti del carico e della frequenza sul meccanismo cellulare. Quindi la tradizionale separazione dello stato inotropo dagli effetti del carico o della frequenza come due regolatori indipendenti della performance del muscolo cardiaco non è più semplice ora che sono stati scoperti i meccanismi cellulari alla base[21].

CONCLUSIONI

La valutazione ecografica della forza durante ecocardiografia con stress da esercizio, misurata tramite la seconda legge di Newton, è un metodo semplice per creare la pendenza della FFR che può essere utilizzata per la stratificazione prognostica di pazienti con scompenso cardiaco.

Vantaggi

Esistono molteplici vantaggi nella misurazione incruenta della gittata sistolica. Infatti, il Doppler è facilmente ripetibile ed è privo di complicanze. Inoltre la possibilità di ripetere questo esame permette di valutare i possibili effetti di interventi farmacologici, di modalità di pacing e di test provocativi sulla funzione sistolica ventricolare.

Il nostro approccio eco-Doppler non invasivo per valutare la relazione forza-frequenza consente la stima di un importante e significativo indice di contrattilità con un carico extra di acquisizione di dati e di analisi assolutamente minimo, dal momento che tutti i parametri fondamentali (frequenza cardiaca, pressione arteriosa e volumi ventricolari sinistri) sono acquisiti di routine durante l'ecocardiografia da stress[51]. Le misure extra consistono nella valutazione seriale dei volumi ventricolari e nell'aggiunta della relazione forza-frequenza.

Il vantaggio di questo metodo rispetto a quelli che considerano solo i valori basali ed al picco di esercizio è l'individuazione della forma della FFR: infatti la valutazione delle variazioni della contrattilità ventricolare sinistra a frequenze intermedie durante lo stress è l'unico metodo disponibile per individuare i pazienti con FFR bifasica.

Questo approccio è semplice, non time-consuming e ampiamente fattibile.

La valutazione non invasiva della relazione forza-frequenza mediante la misura della forza ventricolare sinistra per aumenti della frequenza cardiaca durante ecocardiografia da stress può essere la risposta pratica a questa nuova domanda clinica in anni recenti di un drammatico aumento nel numero di pazienti con scompenso cardiaco.

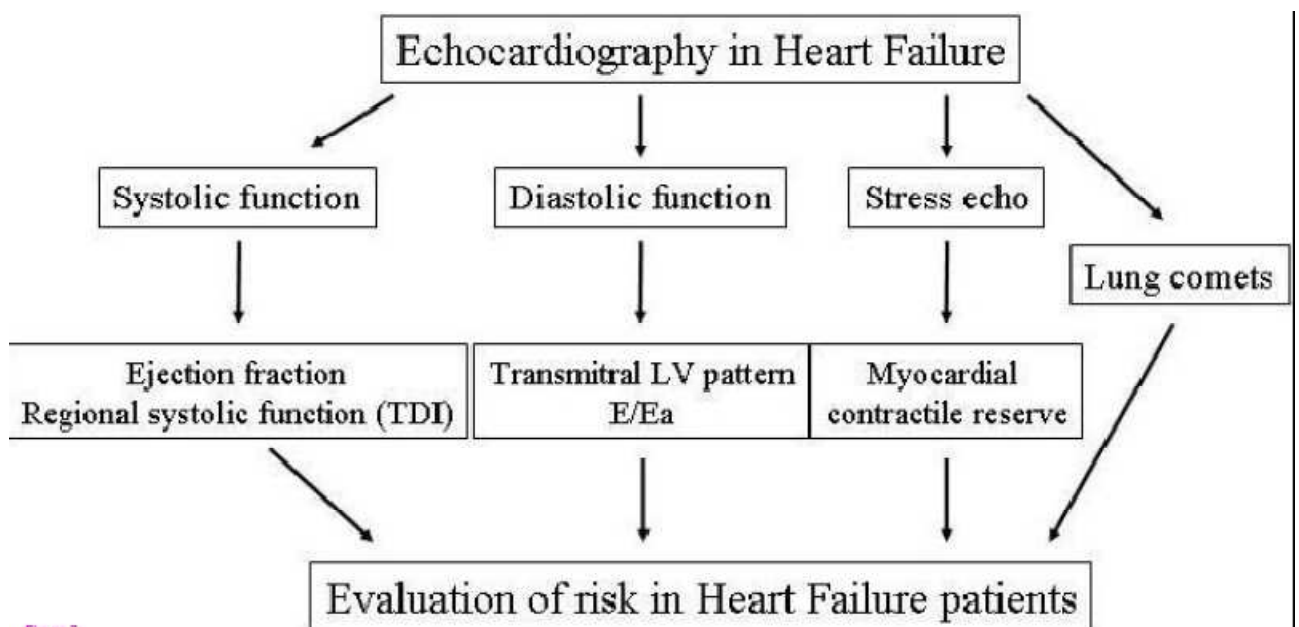


Figura 7

Figura13 : Ruolo dell'ecocardiografia nella valutazione del rischio nei pazienti con scompenso cardiaco (Ciampi Q. Cardiovasc Ultrasound 2007;5:34).

BIBLIOGRAFIA

1. Koeppen, B.M. and B.A. Stanton, *Fisiologia di Berne e Levy*. 6 ed. 2010: CEA.
2. Dini, F.L. and A. Barsotti, *Fisiologia clinica dell'apparato cardiovascolare. Un'introduzione alla cardiologia razionale*. 2007: CESI.
3. Feldman, M.D., et al., *Depression of systolic and diastolic myocardial reserve during atrial pacing tachycardia in patients with dilated cardiomyopathy*. J Clin Invest, 1988. **82**(5): p. 1661-1669.
4. Dehmer, G.J., et al., *Alterations in left ventricular volumes and ejection fraction at rest and during exercise in patients with aortic regurgitation*. Am J Cardiol, 1981. **48**(1): p. 17-27.
5. Slutsky, R., et al., *Peak systolic blood pressure/end-systolic volume ratio: assessment at rest and during exercise in normal subjects and patients with coronary heart disease*. Am J Cardiol, 1980. **46**(5): p. 813-20.
6. Schuler, G., et al., *Noninvasive assessment of myocardial contractility in asymptomatic patients with severe aortic regurgitation and normal left ventricular ejection fraction at rest*. Am J Cardiol, 1982. **50**(1): p. 45-52.
7. Ginzton, L.E., et al., *Noninvasive measurement of the rest and exercise peak systolic pressure/end-systolic volume ratio: a sensitive two-dimensional echocardiographic indicator of left ventricular function*. J Am Coll Cardiol, 1984. **4**(3): p. 509-16.
8. Leung, D.Y., et al., *Left ventricular function after valve repair for chronic mitral regurgitation: predictive value of preoperative assessment of contractile reserve by exercise echocardiography*. J Am Coll Cardiol, 1996. **28**(5): p. 1198-205.
9. Piot, C., et al., *High frequency-induced upregulation of human cardiac calcium currents*. Circulation, 1996. **93**(1): p. 120-8.

10. Mulieri, L.A., et al., *Altered myocardial force-frequency relation in human heart failure*. Circulation, 1992. **85**(5): p. 1743-50.
11. Mulieri, L.A., et al., *Myocardial force-frequency defect in mitral regurgitation heart failure is reversed by forskolin*. Circulation, 1993. **88**: p. 2700-2704.
12. Hasenfuss, G., et al., *Influence of the force-frequency relationship on haemodynamics and left ventricular function in patients with non-failing hearts and in patients with dilated cardiomyopathy*. Eur Heart J, 1994. **15**(2): p. 164-70.
13. Liu, C.P., et al., *Diminished contractile response to increased heart rate in intact human left ventricular hypertrophy: systolic versus diastolic determinants*. Circulation, 1993. **88**: p. 1893-1906.
14. Inagaki, M., et al., *Impaired force-frequency relations in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy*. circulation, 1999. **14**: p. 1822-1830.
15. Bauer, F., et al., *Left ventricular outflow tract mean systolic acceleration as a surrogate for the slope of the left ventricular end-systolic pressure-volume relationship*. Journal of the American College of Cardiology, 2002. **40**(7): p. 1320-1327.
16. Kashimura, T., et al., *Mechanical alternans in human idiopathic dilated cardiomyopathy is caused with impaired force-frequency relationship and enhanced poststimulation potentiation*. Heart Vessels, 2013. **28**(3): p. 336-44.
17. Tanaka, K., et al., *Force-frequency relationship as a predictor of long-term prognosis in patients with heart diseases*. Heart Vessels, 2011. **26**(2): p. 153-9.
18. Pieske, B., et al., *Alterations in intracellular calcium handling associated with the inverse force-frequency relation in human dilated cardiomyopathy*. circulation, 1995. **92**(5): p. 1169-1178.
19. Beuckelmann, D.J., M. Nabauer, and E. Erdmann, *Intracellular calcium handling in isolated ventricular myocytes from patients with terminal heart failure*. Circulation, 1992. **85**: p. 1046-1055.

20. Bers, D.M., *Cardiac excitation-contraction coupling*. Nature, 2002. **415**: p. 198-205.
21. Bombardini, T., *Myocardial contractility in the echo lab: molecular, cellular and pathophysiological basis*. Cardiovasc Ultrasound, 2005. **3**: p. 27.
22. Haizlip, K.M., et al., *Effects of increased preload on the force-frequency response and contractile kinetics in early stages of cardiac muscle hypertrophy*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2012. **302**(12): p. H2509-17.
23. Stull, L.B., et al., *Physiological determinants of contractile force generation and calcium handling in mouse myocardium*. J Mol Cell Cardiol, 2002. **34**(10): p. 1367-76.
24. Shiels, H.A., M. Vornanen, and A.P. Farrell, *The force-frequency relationship in fish hearts--a review*. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol, 2002. **132**(4): p. 811-26.
25. Vogel, M., et al., *Noninvasive assessment of left ventricular force-frequency relationships using tissue Doppler-derived isovolumic acceleration: validation in an animal model*. Circulation, 2003. **107**(12): p. 1647-1652.
26. Andersson, B., et al., *Heart rate dependency of cardiac performance in heart failure patients treated with metoprolol*. Eur Heart J, 1999. **20**(8): p. 575-83.
27. Bombardini, T., et al., *Force-frequency relationship in the echocardiography laboratory: a noninvasive assessment of Bowditch treppe?* J Am Soc Echocardiogr, 2003. **16**(6): p. 646-55.
28. Bombardini, T., et al., *Noninvasive assessment of left ventricular contractility by pacemaker stress echocardiography*. Eur J Heart Fail, 2005. **7**(2): p. 173-81.
29. Cortigiani, L., et al., *The additive prognostic value of end-systolic pressure-volume relation in patients with diabetes mellitus having negative dobutamine stress echocardiography by wall motion criteria*. heart, 2009. **95**(17): p. 1429-1435.
30. Grosu, A., et al., *End-systolic pressure/volume relationship during dobutamine stress echo: a prognostically useful non-invasive index of left ventricular contractility*. Eur Heart J, 2005. **26**(22): p. 2404-2412.

31. Dini, F.L., et al., *Ultrasound assessment of the force-frequency relationship from the law of conservation of momentum in patients with left ventricular dysfunction*. *Ultrasound Med Biol*, 2013. **39**(4): p. 585-91.
32. Lang, R.M., et al., *Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2005. **18**(12): p. 1440-1463.
33. Dini, F.L., et al., *Peak power output to left ventricular mass: an index to predict ventricular pumping performance and morbidity in advanced heart failure*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2010. **23**(12): p. 1259-1265.
34. Quinones, M.A., et al., *Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2002. **15**(2): p. 167-84.
35. Libby, P., et al., *Braunwald's heart disease*. 8th ed. 2008.
36. Carabello, B.A., *Evolution of the study of left ventricular function: everything old is new again*. *Circulation*, 2002
105: p. 2701-2703.
37. Lee, D.S., et al., *Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model*. *JAMA*, 2003. **290**: p. 2581-2587.
38. Senni, M., et al., *A novel prognostic index to determine the impact of cardiac conditions and co-morbidities on 1-year outcome in patients with heart failure*. *Am J Cardiol*, 2006. **98**: p. 1076-1082.
39. Okura, Y., et al., *Characterization of outpatients with systolic dysfunction in a Japanese community by total enumeration*. *Circ J*, 2007. **71**: p. 1004-1012.

40. Levy, W.C., et al., *The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure*. Circulation, 2006. **113**: p. 1424-1433.
41. Naito, Y., et al., *Matrix metalloproteinase-1 and -2 levels are differently regulated in acute exacerbation of heart failure in patients with and without left ventricular systolic dysfunction*. Heart Vessels, 2009. **24**: p. 181-186.
42. Jug, B., et al., *Interleukin-6 is a stronger prognostic predictor than highsensitive C-reactive protein in patients with chronic stable heart failure*. Heart Vessels, 2009. **24**: p. 271-276.
43. Suga, H., K. Sagawa, and A.A. Shoukas, *Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio*. Circ Res, 1973. **32**(3): p. 314-322.
44. Suga, H. and K. Sagawa, *Instantaneous pressure-volume relationships and their ratio in the excised, supported canine left ventricle*. Circ Res, 1974. **35**(1): p. 117-126.
45. Lavie, C.J., J.B. Lam, and R.J. Gibbons, *Effects of exercise on left ventricular volume and output changes in severe mitral regurgitation. A radionuclide angiographic study*. Chest, 1989. **96**(5): p. 1086-91.
46. Pauliks, L.B., et al., *Regional response of myocardial acceleration during isovolumic contraction during dobutamine stress echocardiography: A color tissue Doppler study and comparison with angiocardiographic findings*. Echocardiography, 2005. **22**(10): p. 797-808.
47. Kasprzak, J.D., et al., *Comparison of native and contrast-enhanced harmonic echocardiography for visualization of left ventricular endocardial border*. Am J Cardiol, 1999. **83**(2): p. 211-7.
48. Isaaaz, K., et al., *A new Doppler method of assessing left ventricular ejection force in chronic congestive heart failure*. Am J Cardiol, 1989. **64**(1): p. 81-7.
49. Ryu, K.H., et al., *Force-frequency relations in the failing rabbit heart and responses to adrenergic stimulation*. J Card Fail, 1997. **3**(1): p. 27-39.

50. Dittmann, H., et al., *Influence of sampling site and flow area on cardiac output measurements by Doppler echocardiography*. J Am Coll Cardiol, 1987. **10**(4): p. 818-23.
51. Picano, E., *Stress echocardiography. From pathophysiological toy to diagnostic tool*. Circulation, 1992. **85**(4): p. 1604-12.

INDICE DELLE FIGURE

Figura 1 : Il cuore

Figura 2 : Il ciclo dei ponti crociati

Figura 3 : Schema riassuntivo del ciclo eccitazione-contrazione-rilasciamento

Figura 4 : Relazione forza-frequenza o fenomeno della scala di Bowditch

Figura 5 : Risposte della relazione forza-frequenza

Figura 6 : Rappresentazione del VTI

Figura 7 : Risposta normale up-sloping della forza di eiezione come funzione della frequenza cardiaca in un soggetto sano sottoposto ad ecocardiografia con bicicletta semisupina

Figura 8 : Risposta bifasica della forza di eiezione ventricolare sinistra in un paziente con cardiomiopatia dilatativa

Figura 9 : Ecografo e cicloergometro

Figura 10 : Paziente durante l'esecuzione del test

Figura 11 : Immagine ecoDoppler

Figura 12 : Curva di Kaplan-Meier di sopravvivenza libera da eventi relativa alla FFR

Figura 13 : Ruolo dell'ecocardiografia nella valutazione del rischio nei pazienti con scompenso cardiaco

INDICE DELLE TABELLE

Tabella 1: Caratteristiche dei pazienti dello studio

Tabella 2: Confronto tra i due gruppi di pazienti dello studio

Tabella 3: Analisi di COX univariata

Tabella 4: Analisi di COX multivariata

ABBREVIAZIONI

ACE-I = ACE Inibitori

BNP = Peptide Natriuretico Cerebrale o di tipo B

BSA = Area di Superficie Corporea

CO = Portata Cardiaca

DDP = Differenza di Potenziale

dp/dt = Derivata Prima della Pressione Ventricolare

dp/dt/P = Rapporto tra la Prima Derivata della Pressione Ventricolare e la corrispondente Pressione sviluppata dal Ventricolo

DTD = Diametro Telediastolico

DTS = Diametro Telesistolico

ECG = Elettrocardiogramma

Ees = Elastanza Telesistolica

EF = Frazione di Eiezione

ESPVR = Relazione Pressione-Volume Telesistolici

ET = Tempo di Eiezione

FA = Fibrillazione Atriale

FFR = Relazione Forza-Frequenza

HF = Scompenso Cardiaco

HFIUR = High Frequency-Induced UpRegulation

HR = Frequenza Cardiaca

IM = Insufficienza Mitralica

IRC = Insufficienza Renale Cronica

IVCT = Contrazione Isovolumetrica

IVT = Integrale Velocità-Tempo

LVEF = Frazione di Eiezione Ventricolare Sinistra

LVET = Tempo di Eiezione Ventricolare Sinistro

LVF = Forza Ventricolare Sinistra

mBFV = Velocità Media del Flusso Sanguigno

NYHA = New York Heart Association

PAD = Pressione Arteriosa Diastolica

PAS = Pressione Arteriosa Sistolica

PDA = Potenziale d'Azione

PEP = Periodo Preespulsivo

RS = Reticolo Sarcoplasmatico

RYR = Recettore della Rianodina

SERCA 2 = SarcoEndoplasmic Reticulum Calcium ATPase 2

SP/ESV = Rapporto tra la Pressione Sistolica e il Volume Telesistolico

SV = Gittata Sistolica

TAPSE = Escursione Sistolica dell'Anello Tricuspidale

VFG = Velocità di Filtrazione Glomerulare

VTD = Volume Telediastolico

VTs = Volume Telesistolico

RINGRAZIAMENTI

Alla fine di questo lavoro ringrazio il Professor Mario Marzilli per la disponibilità dimostratami, il dott. Frank Lloyd Dini che mi ha seguito nella stesura, la dott.ssa Anca Simioniuc che mi ha aiutato nella difficile raccolta dei numerosi dati e, ovviamente, i miei genitori che mi hanno sostenuto e sopportato nei miei momenti di sconforto, e che sono la roccia sotto le mie radici.

Grazie